

Valeur diagnostique de la Ponction-biopsie du Foie et des Réactions sérologiques au cours des Hépatites à Virus

(Hépatite infectieuse, Mononucléose infectieuse et
infections vraisemblablement virales voisines)

Travail du Service des Contagieux (Professeur R. SOHIER) et du
Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Docteur F. BENAZET)
de l'Hôpital Militaire Desgenettes

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 NOVEMBRE 1953
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FONTANGES Robert

Elève du l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Sérologie
Licencié ès Sciences

Né le 22 Novembre 1928 à BELLEVILLE-SUR-SAONE (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

VALEUR DIAGNOSTIQUE
DE LA PONCTION-BIOPSIE DU FOIE
ET DES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES
AU COURS
DES HÉPATITES A VIRUS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAYY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphiligraphie.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Histologie.....	NOEL
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Bayrouth
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBRON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEBRAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MAILLET-GUY
Biologie médicale.....	JOURDAN
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène.....	SOHIER
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Chimie organique et Toxicologie.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physique biologique.....	MM. BERGER	Physiologie.....	MM. CHATONNET
Parasitologie.....	COUDERT	Biochimie médicale.....	R. CREYSEL —
Parasitologie.....	ROMAN	Bactériologie.....	A. BERTOYE —
Histologie.....	TUSQUES	Physiologie.....	CIER —

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN	Obstétrique.....	MM. BROCHIER
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	P. GIRARD	Anatomie pathologique.....	A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	JEUNE	Anatomie.....	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	VACHON	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie médicale.....	GALY	Oto-rhino-laryngologie ..	MAYOUX
Pathologie médicale.....	GONIN	Ophthalmologie.....	PAUFIOUX
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY		MATHIEU
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY		
Pathologie chirurgicale.....	A. TRILLAT		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		
Orthopédie.....	J. MARION		

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène.....	BENAZET
--------------	---------

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOHIER, Président ; J.-F. MARTIN, M. GIRARD, F. BENAZET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Valeur diagnostique de la Ponction-biopsie du Foie et des Réactions sérologiques au cours des Hépatites à Virus

(Hépatite infectieuse, Mononucléose infectieuse et
infections vraisemblablement virales voisines)

Travail du Service des Contagieux (Professeur R. SOHIER) et du
Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Docteur F. BENAZET)
de l'Hôpital Militaire Desgenettes

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 NOVEMBRE 1953
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FONTANGES Robert

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Sérologie
Licencié ès Sciences

Né le 22 Novembre 1928 à BELLEVILLE-SUR-SAONE (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1953



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Toute ma vie sera un témoignage de la reconnaissance que je leur dois pour tous les sacrifices consentis.

Que ce modeste travail soit pour eux l'expression de mon très grand amour filial.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici la récompense de son affection, de sa confiance et de son courage qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Depuis plusieurs années, nous avons le privilège de travailler dans son service. Il a bien voulu nous honorer de sa confiance en nous donnant ce travail.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.-F. MARTIN

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Lyon

... Nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus bienveillant.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges et de lui exprimer notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé M. GIRARD

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon

Hommage respectueux.

Monsieur le Docteur F. BENAÏET

Chargé des fonctions de Maître de Conférences
Agrégé d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon
Chef du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes

Nous avons eu la joie de travailler dans son laboratoire et d'apprécier la rigueur de son esprit scientifique, la puissance de son travail et son immense savoir. Les conseils et l'aide qu'il a bien voulu nous donner dans l'élaboration de cette thèse furent plus que précieux.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre grande admiration et de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur D. CORDIER

Professeur de Physiologie Générale
à la Faculté de Médecine de Lyon

Son enseignement nous fut profitable et contribua à développer en nous le goût de la recherche. Il a bien voulu nous faire profiter de ses conseils.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Général R. CHAVIALLE

Commandeur de la Légion d'Honneur

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Plusieurs affections à virus comportent une atteinte hépatique, qu'elle soit cliniquement évidente et au premier plan de la symptomatologie, ou au contraire peu apparente, dans un tableau clinique dominé par d'autres localisations de la maladie. C'est le cas notamment de l'hépatite infectieuse, de la mononucléose infectieuse et des hépatites mal classées d'étiologie indéterminée, mais probablement virale : « undefined virus disease » de Leibowitz (85), adénolymphoïdites aiguës de Sohier (114) peut-être aussi, réticulites diffuses infectieuses de Chaptal et Cazal (33).

En l'absence de méthode pratique d'isolement du virus responsable (culture, inoculation) et de réactions sérologiques véritablement spécifiques, au sens immunologique du terme, le diagnostic de ces affections est parfois difficile, surtout lorsqu'il s'agit de formes atypiques. Il repose habituellement sur un ensemble d'arguments présomptifs d'inégale valeur : épidémiologiques, cliniques, hématologiques, biologiques, et éventuellement histo-pathologiques.

Deux méthodes ont plus spécialement retenu notre attention pour la valeur des indications qu'elles paraissent donner tout en restant faciles à mettre en œuvre. C'est pourquoi nous avons voulu, au cours des hépatites à virus :

- étudier les réactions sérologiques, l'anatomie pathologique par la ponction-biopsie du foie ;
- tenter de préciser dans la mesure du possible, leurs rapports ;
- et rechercher la valeur diagnostique de ces deux méthodes.

Pour l'exposé de notre travail, nous avons adopté le plan suivant :

- I. — Généralités. Rappel des méthodes de diagnostic des hépatites à virus.
 - II. — Les maladies faisant l'objet de cette étude.
 - III. — Les réactions sérologiques utilisées : tests de Mac Lagan, Maizels Ducci, Gros, Hanger.
 - IV. — Les lésions histologiques, constatées par ponctions-biopsies faites à différentes périodes de l'évolution.
 - V. — Rapports entre les lésions histologiques et la sérologie.
 - VI. — Valeur respective des deux méthodes de diagnostic utilisées.
-

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS RAPPEL DES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC DES HÉPATITES A VIRUS

Le foie est constitué de deux tissus très différents et intriqués :

le parenchyme, doué de fonctions multiples,

le mésenchyme, qui n'est que la localisation hépatique du système réticulo-endothélial dispersé dans tout l'organisme.

Parenchyme et mésenchyme peuvent être lésés isolément ou ensemble au cours des maladies à virus. On désigne fréquemment (Roessle, 107) par le terme d' « hépatose », l'atteinte parenchymateuse ; par celui « d'hépatite », l'atteinte mésenchymateuse.

Dans ce premier chapitre, et par abus de langage, nous parlerons indifféremment d'atteinte hépatique ou d'hépatite pour désigner une lésion du foie, qu'elle soit parenchymateuse ou mésenchymateuse, nous réservant plus tard de préciser la part respective de chacun des deux tissus dans le processus lésionnel. Ainsi comprise, l'hépatite n'est pas toujours facile à affirmer par la seule clinique, et son diagnostic étiologique est souvent difficile à établir, comme en témoigne la multiplicité des méthodes proposées pour l'étayer.

Aussi, avant de fixer notre choix sur les moyens qui nous paraissent les plus intéressants, nous sommes amenés à présenter un bref rappel des principales méthodes de diagnostic. Nous ferons pour cela de larges emprunts à l'ouvrage de Lépine et Sohier (86).

I. — MÉTHODES NON SPÉCIFIQUES DE PRATIQUE COURANTE

A) **Anamnesticques.** - Dans le cas de l'hépatite épidémique, on recherche la notion de contagé, trois semaines environ, avant l'apparition de l'ictère : Damodaran dans 450 cas d'hépatite infectieuse (42), Kunkel lors d'une épidémie familiale (82), Walker dans les troupes américaines (123), Havens dans une étude générale (69), Mac Farlan dans l'armée britannique (94^{bis}) et Kligher chez les immigrants rentrant en Palestine (79) confirment ce chiffre.

S'il s'agit d'hépatite d'inoculation, la date de l'injection infectante : transfusion, plasmathérapie, injection médicamenteuse, sérique ou vaccinale, prise de sang, se situe habituellement trois mois auparavant (60 à 160 jours) : Neefe, expérimentalement chez des volontaires (99), retrouve également ce temps d'incubation.

En ce qui concerne la mononucléose infectieuse, il est rare en France qu'on retrouve par l'interrogatoire, l'existence d'un contact infectant. Par contre, les Anglo-Saxons ont rapporté d'importantes épidémies : Bender (16) et plus tard, Wechsler et Rosenblum (126) en décrivant 34 formes ictériques dans une seule épidémie.

B) **Clinique.** - L'hépatite infectieuse (*) est habituellement précédée, du moins dans sa forme épidémique, d'une période prodromique fébrile de type grippal ou digestif. A la période d'état ou ictérique, dans les formes typiques, l'hépato-splénomégalie très fréquente, constitue un signe de valeur. Classiquement, existe une oligurie au début, suivie d'une crise urinaire, annonciatrice de guérison (Albot, 1, 3, 4, 5).

L'angine, l'hypertrophie des chaînes ganglionnaires, accompagnées de splénomégalie, tels sont les signes d'orientation de la mononucléose infectieuse (*) et des adénolymphoïdites aiguës.

Mais il existe des formes anictériques d'H. I., ictériques de M. I. (Faure, 60), l'angine peut manquer dans d'authentiques M. I.

(*) Lire désormais H. I. pour hépatite infectieuse et M. I. pour mononucléose infectieuse.

C) **Hématologie.** - Au cours de l'H. I., l'anémie est faible ou nulle ; la leucopénie, fréquente par contre, oscille aux environs de 4.000 éléments avec lymphomonocytose marquée.

Au contraire, la M. I. s'accompagne d'une leucocytose modérée (10 à 20.000 éléments) avec lymphomonocytose importante.

Des cellules mononucléées anormales, généralement considérées comme d'origine lymphocytaire — « cellules mononucléées à protoplasme hyperbasophile » (Sohier, 116), « virocytes » (Litwins, Leibowitz, 89) — se voient de façon quasi-constante au cours de la M. I., mais sont fréquemment rencontrées dans l'H. I.

D) **Exploration biologique.** - Surtout utiles dans l'H. I., de nombreuses méthodes ont été mises en œuvre, destinées à traduire l'état fonctionnel du foie.

1. **Fonction glucidique :** L'épreuve de galactosurie provoquée (Bauer, Fiessinger) jumelée avec celle de l'hippuricurie provoquée (Quick) témoigne dans l'H. I. de la perturbation des fonctions hydrique et glycopexique, et se traduit par une élimination élevée de galactose dans les échantillons d'urine de 2 heures et quatre heures, et une excrétion diminuée d'acide hippurique.

2. **Fonction chromagogue :** Le retard d'élimination du Rose Bengale (Fiessinger) et de la B.S.P. de Rosenthal après 45 minutes, est également en faveur de l'hépatite.

3. **Fonction biliaire :** Le dosage des pigments montre une hyperbilirubinémie souvent supérieure à 60 mg. par la méthode de Chabrol, et à 8 mg. o/oo (bilirubine directe) par celle de Hijmans van den Bergh. Les sels biliaires (glycocholate et taurocholate de soude) sont en nette rétention, le chiffre normal dans le sang étant inférieur à 4 mg. o/oo.

4. **Métabolisme des lipides :** Le foie jouant un rôle dans l'équilibre existant entre le cholestérol libre et le cholestérol estérifié, une diminution importante de l'estérification du cholestérol conduit à l'abaissement du rapport : ch. E/ch. T.

5. **Fonction azotée :** Le test de Koller indiquant une incapacité du foie à transformer la vitamine K en prothrombine est positif (temps de Quick avant et après surcharge en vitamine K). De 100 % normalement, le taux de prothrombine s'abaisse à 50 et même 40 %.

La fonction protidogénique est très perturbée quantitativement et qualitativement. Le rapport Sérum alb./Sérum glob. qui est voisin de 1,5 normalement, s'abaisse jusqu'à 0,2 par diminution de l'albumine et augmentation des globulines.

6. **Phosphatases** : Etudiée par Bodansky (21), l'accumulation sanguine des éléments de la bile s'accompagne d'une élévation de la phosphatasémie. Le dosage de la quantité d'acide phosphorique libéré, conduit à un taux inférieur à 10 unités dans le cas d'hépatite et supérieur à ce chiffre, dans l'ictère par rétention (Gall effectue ce dosage dans la M. I. et compare le résultat à celui des autres tests, 66). C'est le meilleur test pour Peterson (105).

7. **Electrophorégramme** : L'analyse électrophorétique du sérum montre l'augmentation des globulines et la diminution des albumines. Walter insiste sur l'augmentation des globulines α au début, leur disparition après trois ou quatre semaines tandis que le taux croissant des globulines β persiste assez longtemps. D'après Henry-A. Rafsky (70) on trouve :

	Normalement (%)	Homologous serum hepatitis (%)
Albumines	60,3	35,3
Globulines α	4,5	6,4
— β	15	19,1
— α_2	7	)
— γ	13,1	39,2

Ricketts (110) estime qu'il n'existe pas de relation entre la sévérité de la maladie et l'étendue de la déviation.

8. **Sérologie dite hépatique** : Les nombreuses réactions de floculation, basées sur le déséquilibre protidique du sérum engendré par des causes diverses, rendent de grands services dans l'étude des hépatites.

En effet, l'hyperglobulinémie γ compensatrice de la diminution des albumines, se traduit par une positivité très fréquente des réactions, au cours des hépatites à ultra-virus. Il faut néanmoins remarquer que les atteintes du système réticulo-endothélial de nature extra-hépatique peuvent également entraîner la positivité des tests. Le cours de la maladie, sa gravité, son évolution peuvent être suivis par la répétition de ces réactions (Carter et Mac

Lagan, 26 ; Fauvert, 61 ; Popper, 107). Enfin, dans une collectivité, des formes inapparentes ou frustes pourront souvent être décelées grâce à la pratique des tests de floculation.

Aucune de ces réactions, basées sur la labilité plasmatique n'étant spécifique, c'est l'expérience qui guidera dans leur choix, et il faudra les associer. Ces tests : de Takata Ara (1925), de Hanger (1938), Weltman (1939), Mac Lagan (1944), Wunderly et Wuhrman (1945), Kunkel (1947), Maizels Ducci (1947), Hidja (1948) pris isolément ne permettent pas une interprétation suffisante.

Par contre, un clavier sérologique étendu, diminuera les causes d'erreur et conduira à des interprétations nuancées. De nombreux auteurs ont voulu remplacer ces tests par l'électrophorégramme, celui-ci étant pour eux l'étude intrinsèque du phénomène, mais la conclusion de Charbonnier (32) est la suivante : « Le clinicien doit confronter de nombreux tests même se recoupant, pour parvenir à un diagnostic exact. L'électrophorèse et les tests de floculation sont des examens complémentaires mais ne s'excluent pas. »

9. Sérologie de la syphilis : Les réactions sérologiques de la syphilis effectuées par les méthodes d'hémolyse ou de floculation peuvent donner des résultats transitoirement et faussement positifs. Il s'agit, en général, de positivité faible et dissociée.

Walter (122) résume ainsi le tableau biologique de l'ictère par hépatite :

Cholémie : 500 mg. (bilirubine directe 20 %).

Sels biliaires : 120 à 150 mg.

Galactosurie : concentration élevée du premier échantillon.

Phosphatases : entre 5 et 10 unités.

Acide hippurique : inférieur à 3 gr.

Oligurie et opsurie.

Diminution de la sérine albumine, augmentation des γ globulines.

Tests hépatiques : + + +.

II. — MÉTHODES D'APPROXIMATION PLUS SÉLECTIVES

A) Recherche d'anticorps agglutinants divers :

D'après certains auteurs (Havens et Eichman, 69 bis), le phénomène d'agglutination se produit lors de la mise en présence de γ globulines du sérum de convalescents d'hépatites et des particules de collodion sensibilisées par le sérum prélevé à la phase aiguë d'H. I.

B) Recherche d'anticorps fixant le complément en présence d'extraits divers :

- foie humain dans les travaux d'Eaton (54),
- selles prélevées à la période aiguë de l'H. I. (Havens, 69 ter).

C) Identification des anticorps de la M. I. :

Normalement, le sérum humain contient une agglutinine anti-mouton de titre faible qui appartient au groupe des anticorps hétérophiles de Forssman. Ce pouvoir agglutinant du sérum humain pour les globules rouges de mouton est considérablement augmenté au cours de la M. I.

Cette agglutinine n'est pas absorbée par les antigènes Forssman (rein de cobaye) mais par les antigènes non Forssman (globules rouges de bœuf) — épreuve de Paul Bunnell Davidsohn.

D) Identification des anticorps habituellement présents au cours des H. I. :

Les agglutinines anti-globules rouges de mouton ont été retrouvées chez les sujets atteints d'hépatite d'inoculation. De Vita et Du Benedetto (46) trouvent des taux du 1/64 ou du 1/128 dans le tiers des cas, et Eaton, pour une dilution supérieure au 1/20, une agglutination chez 51 % des sérums des sujets atteints de ceux prélevés au décours d'hépatite d'inoculation.

Les études sériées de Berk (18) sur les agglutinines sériques confirment ces résultats.

E) Histo-pathologie :

D'utilisation de plus en plus large, l'examen histo-pathologique du foie fourni par la ponction-biopsie (*) conduit à d'utiles renseignements diagnostiques et pronostiques. Lucatello en 1895, première P. B. (91), Fiessinger (63), Girard (67).

Elle présente un minimum d'incidents depuis que sa pratique étendue a codifié la préparation du sujet. Richard Terry (119) relève 0,12 % de cas mortels sur 10.000 P. B. rassemblées dans la littérature ; et Welin, un décès sur 400 P. B. (128).

Répétée au cours de l'évolution de la maladie, elle permet de suivre l'atteinte parenchymateuse ou mésenchymateuse du foie.

L'H. I. se distingue par la présence d'infiltrats de constitution et de localisation particulières, par des foyers de nécrose du parenchyme, tandis qu'au cours de la M. I. on observe une atteinte moins marquée du parenchyme, mais une intensité plus grande de la réaction mésenchymateuse.

III. — MÉTHODES SPÉCIFIQUES

A) Inoculation :

De nombreux essais ont été entrepris pour préciser l'étiologie de ces hépatites à ultra-virus mais les animaux de laboratoire se sont montrés désespérément réfractaires aux passages en série du virus de l'H. I.

Le cobaye a cependant permis à Pélissier (104) d'isoler un ultra-virus provenant de malades atteints d'hépatite ictérogène (118 cas, 6 décès), virus sévissant en Oubangui mais ses rapports avec celui de l'H. I. sont à préciser.

Par contre, l'inoculabilité à l'homme, vérifiée expérimentalement plusieurs fois, est indiscutable.

En ce qui concerne la M. I., l'inoculation à l'homme et au singe a été démontrée par Sohier (117), Wiesing (130), Evans (59).

(*) Lire désormais P. B. pour ponction-biopsie.

B) Culture :

La culture du virus de l'H. I. sur tissus ou sur œuf embryonné paraît possible, mais il est nécessaire d'avoir recours, pour s'assurer qu'elle s'est développée, à l'inoculation à l'homme. Drake (49) a montré que ce virus cultivé est capable de provoquer une hépatite à des volontaires, mais de manière constamment anictérique. La souche originelle s'est-elle modifiée ? Le tableau clinique est le même que celui des hépatites anictériques suivant une atteinte du virus naturel.

La culture du virus de la M. I. n'a pas encore été possible.

C) Intradermoréaction pour le diagnostic de l'H. I. :

L'antigène est du liquide amniotique d'œuf embryonné contenant le virus de culture. Son utilisation nécessite des contrôles préalables sur l'homme, et son interprétation est rendue délicate par la possibilité d'existence d'infections inapparentes.

IV. — CONCLUSION

Ainsi, aucune méthode d'indentification spécifique n'étant d'emploi pratique, nous sommes amenés à choisir parmi les tests d'orientation ou d'approximation plus sélective.

Les plus intéressants nous paraissent être :

la sérologie,
l'histo-pathologie.

CHAPITRE II

LES MALADIES FAISANT L'OBJET DE CETTE ÉTUDE

A. — HÉPATITE INFECTIEUSE

Nous utilisons la terminologie mise au point par le Comité d'Experts de l'hépatite (O. M. S.) rejetant les termes de "catarrhal jaundice", "epidemic hepatitis" pour celui d'H. I. (101).

I. Hépatite épidémique :

Nous avons eu l'occasion d'étudier une petite épidémie d'hépatite atteignant 14 sujets et survenue dans une collectivité fermée : un camp d'instruction militaire de la région lyonnaise. Pour un autre malade, nous avons la notion de plusieurs atteintes contemporaines d'ictère dans sa famille. Chez la plupart des malades, furent pratiqués : hémoculture, coproculture, biliculture, sérodiag-

(*) Les chiffres romains indiquent le nombre de travers de doigt dont le foie ou la rate débordent les dernières côtes.

Lire désormais :

TRC pour test au rouge colloïdal.

ML — de Mac Lagan.

G — de Grcs.

Hg — de Hanger.

BW — de Bordet-Wassermann.

PBD pour réaction de Paul Bunnell Davidsohn :

A : titre d'agglutinines anti-hématies de mouton.

B : titre d'agglutinines après absorption par les globules rouges de bœuf.

C : titre d'agglutinines après absorption par le rein de cobaye.

nostic, examen des selles pour éliminer une origine bactérienne, leptospirosique ou parasitaire de l'ictère.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — Pe... R.

Prodromes : type grippal, fébrile, début le 7-12-52. Durée 4 jours.

Début de l'ictère le 11. Hépatomégalie II. Splénomégalie 0 (*). Pas d'oligurie. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 30 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 4.600 (lymphocytes : 45 %, monocytes : 13 %). Galactosurie, hippuricurie provoquée normales (le 17-12). Bilirubine directe 69 mg. o/oo, indirecte 3 mg. o/oo, cholestérol total 1, gr. 3 o/oo, rapport E/T 0,5. Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels biliaires, traces. Prothrombine : 100 % (le 27-12).

Sérologie : TRC —, ML 70, Hg + + + +, G 1,3, BW — (le 15-1).

Le TRC se positive une semaine plus tard et le demeure encore le 14 avril 1953.

Paul Bunnell Davidsohn : A : 0. - B : 0. - C : 0 (*).

Histo-pathologie : Première P. B. (le 15-12), 4 jours après le début de l'ictère :

Lésions mésenchymateuses et parenchymateuses importantes (elles seront décrites ultérieurement).

Deuxième P. B. (le 27-12), 16 jours après le début :

Lésions mésenchymateuses persistantes, réparation des lésions parenchymateuses.

Traitement : auréomycine (1 gr. par jour pendant 10 jours).

Rechute ictérique 54 jours après le début de la première poussée de la maladie : sérologie hépatique : TRC +, ML 106, Hg + + +, G 1,3 (le 19-2).

Troisième P. B. (le 13-2), 5 semaines après la fin de la première phase ictérique, huitième jour de rechute :

Lésions parenchymateuses considérables, mésenchymateuses moyennes.

OBS. 2. — Mo... J.

Prodromes : type grippal, fébrile avec épistaxis. Début le 2-12-52. Durée 10 jours.

Début de l'ictère le 12. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Oligurie, reprise urinaire progressive. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 15 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.400 (lymph. 20 %, mono. 16 %). Globules rouges 5.100.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 78 mg., indirecte : 6 mg. o/oo. Cholestérol total 1,7 g. o/oo. E/T : 0,46. Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + +, sels 0. Prothrombine : 95 %.

Sérologie : TRC —, ML 87, Hg + +, G 1,9, BW — (le 23-12).

Le TRC se positive la semaine suivante.

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. (le 20-12), 8 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses d'importance moyenne, réaction mésenchymateuse très marquée.

Deuxième P. B. (le 23-2-53), 73^e jour de la maladie.

Lésions parenchymateuses insignifiantes, légère hyperplasie du mésenchyme.

Traitement : Extraits hépatiques. Lobamine.

OBS. 3. — Be... J.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 13-12. Durée 2 jours. Début de l'ictère le 15. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Ni oligurie ni prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 15 jours. Intensité moyenne.

Globules blancs 10.400 (lymph. 35 %, mono. 16 %). Globules rouges 3.950.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 25 mg., indirecte : 0 mg. o/oo. Cholestérol total : 1,2 o/oo. E/T : 0,2.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels traces. Prothrombine : 100 %.

Sérologie : TRC +, ML III, Hg + + + +, G 1,5, BW $\pm$ (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 24-12, 9 jours après le début de l'ictère :

Lésions mésenchymateuses et parenchymateuses importantes.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 4. — Ta... M.

Prodromes : Type grippal diphasé ; fébrile. Début le 6-12. Durée 9 jours. Début de l'ictère le 15. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Pas d'oligurie. Prurit, décoloration des selles. Durée de l'ictère 12 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 4.800 (Imph. 35 %, mono. 17 %). Globules rouges 4.250.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe 56 mg., indirecte 4 mg. o/oo. Cholestérol total 1,8 g. o/oo. E/T : 0,48.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels +. Prothrombine 90 %.

Sérologie : TRC +, ML 102, Hg + + + +, G 1,8, BW $\pm$ (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. (le 20-12), 5 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses importantes. Stéatose 20 %. Lésions mésenchymateuses très marquées.

Deuxième P. B. (le 16-1-53), 32^e jour de la maladie : Stéatose 50 %. Mésenchyme sensiblement normal.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 5. — Va... J.

Prodromes : type digestif ; fébrile. Début le 6-12. Durée 9 jours. Début de l'ictère le 15-12. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Pas d'oligurie. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 15 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 2.400 (lymph. 26 %, mono. 16 %). Globules rouges 4.550.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 43 mg., indirecte :

5 mg. o/oo. Cholestérol total 0,8 o/oo. Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 78, Hg + + + +, G 1,4, BW + (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première PB (le 22-12), 7 jours après le début de l'ictère : Lésions parenchymateuses et mésenchymateuses importantes.

Deuxième P. B. (le 16-1-53) : Lésions moins marquées. Trente-deuxième jour de la maladie.

Traitement : auréomycine.

OBS. 6. — Be... M.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 15-12. Durée 1 jour. Début de l'ictère 16-12. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Oligurie 1.000 cc. Reprise urinaire progressive. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 13 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 6.000 (lymph. 32 %, mono. 15 %). Globules rouges 4.400.000. Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe 42 mg., indirecte 6 mg. o/oo. Cholestérol total 1,3 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels biliaires +. Prothrombine 45 %.

Sérologie : TRC +, ML 73, Hg + + + +, G 1,9, BW — (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 24-12, 8 jours après le début de l'ictère :

Lésions habituelles très importantes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 7. — Ja... R.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 13-12. Durée 5 jours. Début de l'ictère 18-12. Hépatomégalie III. Splénomégalie I. Pas d'oligurie. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 10 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 6.400 (lymph. 42 %, mono. 8 %). Globules rouges 3.800.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 64 mg., indirecte : 0 o/oo. Cholestérol total 1,10 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels biliaires 0. Prothrombine 65 %.

Sérologie : TRC +, ML 84, Hg + + +, G 2, BW ± (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 23-12, 5 jours après le début de l'ictère :

Lésions moyennes d'hépatite virale.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 8. — Vi... H.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 15-12. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 20. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Pas d'oligurie. Léger prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 11 jours. Intensité légère. Examens hématologiques non pratiqués. Galactosurie, hippuricurie provoquées.:

Premier échantillon, 160 cc. : 6,8 g. o/oo (galactose), 1,1 g. (a. hippurique).

Deuxième échantillon, 60 cc. : 0. 0,8.

Bilirubine directe : 3 mg. o/oo, indirecte : 4 mg. o/oo. Cholestérol total 1,7 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels biliaires 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 95, Hg + + + +, G 1,6, BW — (le 28-12).

PBD : A : 1000. - B : 00. - C : 0000. Agglutination au taux de 1/40.

Histo-pathologie : P. B. le 27-12, 7 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses et mésenchymateuses discrètes.

Traitement : Auréomycine (1 g. par jour pendant 7 jours). Début le 27-12.

OBS. 9. — Ma... A.

Prodromes : type digestif. Début le 15-12. Durée 6 jours. Début de l'ictère le 21. Hépatomégalie I. Splénomégalie II. Pas d'oligurie. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 26 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.200 (lympho. 17 %, mono. 14 %). Globules rouges 4.430.000. Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe : 23 mg. o/oo, indirecte : 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,5 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires +, sels biliaires 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 38, Hg +, G 1,7, BW — (le 19-1-53).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. (le 21-1), 31 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'importance modérée.

Traitement : extraits hépatiques, lobamine.

Rechute ictérique 52 jours après le début de la première poussée de la maladie.

Sérologie : TRC +, ML 78, Hg + + +, G 1,4 (le 17-2).

Deuxième P. B. le 18-2, soit au cinquante-neuvième jour de la maladie, au huitième jour de rechute :

Lésions identiques aux précédentes.

OBS. 10. — Co... P.

Prodromes : type digestif. Début le 15-12. Durée 7 jours. Début de l'ictère le 22. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Oligurie 1.000 cc. et reprise urinaire progressive. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 25 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 7.000 (lympho. 35 %, mono. 19 %). Globules rouges 5.500.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe 24 mg., indirecte 0 mg. o/oo. Cholestérol total 0,95 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels biliaires +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 72, Hg + + +, G 1,8, BW — (le 28-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B., le 27-12, 5 jours après le début de l'ictère :

Lésions assez importantes.

Deuxième P. B., le 13-1-53, soit au vingt et unième jour.

Lésions en nette régression. Stéatose à petites vacuoles.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 11. — S... C.

Prodromes : type digestif. Début le 20-12. Durée 3 jours. Début de l'ictère le 23. Hépatomégalie 1. Splénomégalie 0. Pas d'oligurie. Prurit. Décoloration des selles, peu sensible. Durée de l'ictère 14 jours. Intensité légère. Examens hématologiques non pratiqués. Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe : 19 mg. o/oo, indirecte : 1 mg. o/oo. Cholestérol total 1,4 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires +, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 81, Hg ++, G 2,3, BW — (le 12-1-53).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 9-1-, 17 jours après le début de l'ictère :

Lésions peu intenses.

Deuxième P. B. le 18-2-, 55 jours après le début :

Foie sensiblement normal.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 12. — Fl... L.

Prodromes : type grippal, fébrile. Début le 7-1-53. Durée 8 jours. Début de l'ictère le 15. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Oligurie. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 21 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 6.400 (lympho. 44 %, mono. 26 %). Globules rouges 4.280.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 19 mg. o/oo, indirecte : 1 mg. o/oo. Cholestérol total non recherché.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires +, sels biliaires 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 100, Hg +++++, G 1,4, BW — (le 19-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 20-1, 5 jours après le début de l'ictère :

Peu d'altérations parenchymateuses mais lésions mésenchymateuses prononcées.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 13. — Ri... R.

Prodromes : type grippal, fébrile. Début le 19-1-53. Durée 10 jours. Début de l'ictère le 29. Hépatomégalie 1. Splénomégalie 1. Oligurie suivie de crise urinaire. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 20 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.000 (lympho. 46 %, mono. 10 %). Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 28 mg., indirecte : 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,4 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaries ++, sels biliaries +. Prothrombine 85 %.

Sérologie : TRC +, ML 69, Hg + + + +, G 1,5, BW — (le 31-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 9-2, 11 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'importance moyenne.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 14. — Se... R.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 14-1. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 19. Hépatomégalie I. Splénomégalie I. Oligurie suivie de crise urinaire. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 10 jours. Intensité légère. Examens hématologiques non pratiqués. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 32 mg. o/oo, indirecte : 0 mg. Cholestérol total 1,2 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaries ++, sels +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 51, Hg + + + +, G 1,8, BW — (le 22-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Pas de parenchyme à la ponction.

Traitement : Auréomycine 1 g. par jour pendant 7 jours. Début le 23-1.

OBS. 15. — Su... B.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 6-11-52. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 11. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Oligurie suivie de crise urinaire. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 15 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.200 (lympho. 32 %, mono. 17 %). Globules rouges 4.600.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 47 mg., indirecte : 0 mg. o/oo. Cholestérol total 1 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaries + + +, sels 0. Prothrombine 55 %.

Sérologie : TRC +, ML 121, Hg + + + +, G 1,7, BW — (le 17-11).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 25-11, 13 jours après le début de l'ictère :

Lésions modérées.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

2. Hépatite sporadique :

19 cas ont été étudiés. Il s'agissait de sujets chez lesquels un interrogatoire soigneux ne permettait pas de retrouver un contact possible. La majeure partie des observations se situe cependant en période épidémique (décembre 1952-janvier 1953). Une fois, l'ictère est survenu trois mois après la fin d'un traitement à la streptomycine, et une autre fois, un mois après l'injection de un gramme de streptomycine, traitement d'une blennorragie. Dans

le premier cas, il pouvait s'agir d'une hépatite d'inoculation, mais dans le second cas, cette étiologie ne fut pas admise, la durée d'incubation étant manifestement insuffisante. Mis à part deux cas anictériques, le tableau clinique était voisin de celui de l'hépatite épidémique, et correspondait à celui de « l'ictère infectieux bénin ».

OBSERVATIONS

OBS. 1. — Ma... A.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 26-5-52. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 1-6. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Ni oligurie ni prurit. Durée de l'ictère 7 jours. Intensité légère. Globules blancs 8.200 (lympho. 43 %, mono 8 %). Globules rouges 4.500.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 13 mg., indirecte : 0 mg. o/oo. Cholestérol total 1,3 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : ML 56, Hg ++, G 2,5, BW + (le 3-6).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 7-6, 8 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses et mésenchymateuses modérées.

Deuxième P. B. le 20-6, 21 jours après le début :

Lésions en voie de régression.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 2. — Ba... H.

Prodromes : type asthénique, athermique. Début le 15-8-52. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 20. Hépatomégalie II. Splénomégalie 0. Ni oligurie ni prurit. Durée de l'ictère 21 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 7.800 (lympho. 38 %, mono. 10 %). Globules rouges 4.700.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 88 mg. o/oo, indirecte : 10 mg. o/oo. Cholestérol total 1,2 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels +. Prothrombine 90 %.

Sérologie : ML 74, Hg ++, G 1,3, BW — (le 10-8).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 16-9, 27 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'intensité moyenne.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 3. — Sa... D.

Prodromes : sans. Pas de fièvre. Début de l'ictère le 17-6-52. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Ni oligurie ni prurit. Durée de l'ictère 7 jours. Intensité légère. Hépatite d'inoculation vraisemblable : traitement à la streptomycine.

cine terminé deux mois auparavant. Globules blancs 5.600 (lympho. 37 %, mono. 9 %). Globules rouges 4.100.000.

Sérologie : négative pour les tests de ML, G, Hg, BW.

Histo-pathologie : P. B. le 21-6, 4 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses insignifiantes mais hyperplasie mésenchymateuse.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 4. — Gu... F.

Prodromes : type grippal, fébrile. Début le 28-11-52. Durée 7 jours. Début de l'ictère le 5-12. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Oligurie suivie d'une crise urinaire. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 12 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 4.000 (lympho. 34 %, mono. 15 %). Galactosurie, hippuricurie provoquées :

Premier échantillon. . . 190 cc.	19,45 (galactose)	1,85 (a. hippur.)
----------------------------------	-------------------	-------------------

Deuxième échantillon. 240 cc.	2,85	2,8
-------------------------------	------	-----

Bilirubine directe : 50 mg., indirecte : 0 mg. o/oo. Cholestérol total 1 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC $\pm$, ML 77, G 1,9, Hg + + + +, BW — (le 8-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 12-12, 7 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses et mésenchymateuses très importantes.

Deuxième P. B. le 7-2-53 : 62 jours après le début :

Parenchyme sensiblement normal, lésions mésenchymateuses persistantes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 5. — Fe... R.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 15-11. Durée 26 jours. Début de l'ictère le 11-12. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Pas d'oligurie. Prurit léger. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 12 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.800 (lympho. 28 %, mono. 15 %). Globules rouges 4 millions 250.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 35 mg., indirecte 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,2. Rapport E/T 0,35.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 84, Hg + + + +, G 1,7, BW — (le 23-12).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 22-12, 11 jours après le début de l'ictère :

Lésions mésenchymateuses prédominantes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 6. — —Mo... G.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 28-12. Durée 4 jours. Début de l'ictère le 1-1-53. Hépatomégalie I. Splénomégalie I. Prurit. Oligurie persistante jusqu'à la fin de l'ictère. Décoloration des selles. Durée de l'ictère

23 jours. Intensité sévère. Globules blancs 6.800 (lympho. 51 %, mono. 9 %). Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 47 mg., indirecte : 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,1 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 95, Hg + + + +, G 2,1, BW — (le 5-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 6-1, 5 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses et mésenchymateuses intenses.

Deuxième P. B. le 25-2, 55 jours après le début de l'ictère :

Parenchyme sensiblement normal, hyperplasie, mésenchymateuse.

Troisième P. B. le 11-4, 100 jours après le début :

Parenchyme sans altérations notables, lésions mésenchymateuses persistantes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 7. — Am... J.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 17-1. Durée 4 jours. Début de l'ictère le 21. Hépatomégalie douloureuse. Splénomégalie 0. Pas de prurit. Oligurie légère. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 23 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.600 (lympho. 36 %, mono. 8 %). Complet hépatique non pratiqué. Prothrombine 90 %.

Sérologie : TRC ±, ML 83, Hg + + + +, G 1,7, BW — (le 26-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 30-1, 9 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses modérées, mésenchymateuses considérables.

Deuxième P. B. le 23-4, 92 jours après le début :

Lésions mésenchymateuses persistantes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 8. — Do... J.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 18-1. Durée 4 jours. Début de l'ictère le 22. Hépatomégalie 1. Splénomégalie 0. Oligurie et reprise progressive de la diurèse. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 20 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 8.000 (lympho. 35 %, mono. 13 %). Globules rouges 5.000.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 12 mg., indirecte : 4 mg. o/oo. Cholestérol total 1,9 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires +, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 129, Hg + + + +, G 1,7, BW + (le 26-1).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 30-1, 8 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses relativement peu importantes, mésenchymateuses moyennes.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 9. — Do... M.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 23-1. Durée 4 jours. Début de l'ictère le 27. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Oligurie légère. Pas de prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 9 jours. Intensité légère. Globules blancs 9.400 (lympho. 40 %, mono. 11 %). Globules rouges 5.300.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 47 mg. o/oo, indirecte 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,6.

Dans les urines : urobiline +, pigments ++, sels +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 112, Hg + + + +, G 1,8, BW — (le 3-2-53).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 9-2, 13 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'importance moyenne.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 10. — Co... R.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 28-1. Durée 6 jours. Début de l'ictère le 3-2. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 14 jours. Intensité légère. Globules blancs 5.600 (lympho. 25 %, mono. 14 %). Globules rouges 5.320.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 48 mg. o/oo, indirecte : traces. Cholestérol total 1,1 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels 0. Prothrombine 90 %.

Sérologie : TRC +, ML 61, Hg + + + +, G 1,7, BW — (le 17-2).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie non effectuée.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 11. — Ge... H.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 4-3-53. Durée 5 jours. Début de l'ictère le 9. Hépatomégalie I. Splénomégalie I. Pas de prurit. Pas d'oligurie. Selles décolorées. Durée de l'ictère 8 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 4.000 (lympho. 43 %, mono. 12 %). Globules rouges 4 millions. Galactosurie, hippuricurie non pratiquées. Bilirubine directe 26 mg. o/oo, indirecte : 2 mg. o/oo. Cholestérol total 1,2 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 40, Hg + + + +, G 1,7, BW — (le 16-3).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 18-3, 9 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'importance moyenne.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 12. — Te... P.

Prodromes : type asthénie-anorexie, athermique. Début le 23-3. Durée 3 jours. Début de l'ictère le 26. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Pas de prurit. Pas d'oligurie. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 15 jours. Inten-

sité légère. Globules blancs 7.200 (lympho. 36 %, mono. 6 %). Globules rouges 4.580.000. Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe : 45 mg. o/oo, indirecte : 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,4 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels +. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 62, Hg + + + +, G 1,8, BW — (le 30-3).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 23-4, 27 jours après le début de l'ictère :

Lésions d'hépatite infectieuse mais atténuées.

Traitement : Chloromycétine.

OBS. 13. — La... P.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 23-4-53. Durée 24 heures. Début de l'ictère le 24. Hépatomégalie II. Splénomégalie 0. Léger prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 20 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 5.800 (lympho. 18 %, mono. 14 %). Globules rouges 4.200.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 46 mg., indirecte : 4 mg. o/oo. Cholestérol total 1,4 g. o/oo. Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels 0. Prothrombine 85 %.

Sérologie : TRC —, ML 13, Hg +, G 2, BW — (le 27-4).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

(Cette sérologie, suivie chaque semaine pendant deux mois, s'est toujours révélée négative.)

Histo-pathologie : P. B. le 5-4, 11 jours après le début de l'ictère :

Lésions moyennes d'H. I.

Traitement : Terramycine.

OBS. 14. — Ey... R.

Prodromes : type digestif, subfébrile. Début le 16-5-53. Durée 6 jours. Début de l'ictère le 22. Hépatomégalie II. Splénomégalie I. Prurit. Décoloration des selles. Durée de l'ictère 16 jours. Intensité légère. Globules blancs 4.600 (lympho. 44 %, mono. 17 %). Globules rouges 4.300.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 57 mg., indirecte : 3 mg. o/oo. Cholestérol total 1,2 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels +. Prothrombine non recherchée.

Sérologie : TRC —, ML 27, Hg + + + +, G 1,8, BW — (le 1-6).

PBD : A : 2100. - B : 21. - C : 0000. Agglutination au taux de 1/80.

(Sérologie négative pendant les cinq semaines d'hospitalisation.)

Histo-pathologie non effectuée.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 15. — Ve... R.

Prodromes : asthénie, fièvre, adénopathies cervicales. Pas d'ictère. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Pas de prurit. Oligurie, reprise urinaire progressive. Globules blancs 9.400 (lympho. 70 %, mono. 9 %). Globules rouges 4.300.000. Myélogramme : tendance lymphocytaire légère. Galactosurie,

hippuricurie normales. Bilirubine directe : 5,8 mg., indirecte : 9 mg. o/oo. Cholestérol total 1,5 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments +, sels traces. Prothrombine 100 %. Sérologie : TRC —, ML 6, G 2,4, Hg 0, BW — (le 20-1-53).

(Positivité totale la semaine suivante.)

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 3-2-53, 18 jours après le début de l'affection :

Lésions parenchymateuses minimes mais mésenchymateuses importantes.

Traitement : Terramycine. Un gramme par jour pendant 8 jours.

OBS. 16. — Re... P.

Prodromes : polyadénie, asthénie, température subfébrile. Pas d'ictère. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Pas de prurit. Globules blancs 8.800 (lympho. 53 %, mono. 10 %). Globules rouges 4.120.000. Bilirubine directe : 5 mg. o/oo, indirecte : traces. Cholestérol total 1,7 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline ++, pigments biliaires 0, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC —, ML 21, Hg —, G 2,3, BW — (le 15-6-53). Toujours négative trois semaines plus tard.

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 19-6-, 30 jours après le début de l'affection.

Aspect d'hépatite a minima.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 17. — Br... R.

Prodromes : type digestif, athermique. Début le 8-11-52. Durée 48 heures.

Début de l'ictère le 10. Hépatomégalie II. Splénomégalie II. Pas de prurit. Oligurie suivie d'une crise urinaire. Selles décolorées. Durée de l'ictère 18 j. Intensité moyenne. Globules blancs 4.200 (lympho. 39 %, mono. 10 %). Globules rouges 5 millions. Bilirubine directe : 73 mg., indirecte : 8 mg. o/oo. Cholestérol total 1,1 g. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires ++, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 30, Hg +, G 1,8, BW — (le 17-11).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Pas d'histo-pathologie.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 18. — Ma... D.

Prodromes : type digestif, fébrile. Début le 6-9-53. Durée 3 jours. Début de l'ictère le 9. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Pas de prurit. Décoloration des selles. Oligurie suivie d'une reprise progressive de la diurèse. Durée de l'ictère 18 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 4.000 (lympho. 31 %, mono. 13 %). Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe : 40 mg. o/oo, indirecte : 4 mg. o/oo. Cholestérol total 1,1.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires +++, sels +++. Prothrombine 70 %.

Sérologie : TRC +, ML 88, G 1,8, BW — (le 14-9).

PBD : A : 1.000. - B : 10. - C : 0000. Agglutination au taux de 1/40.

Histo-pathologie : P. B. le 15-9, 6 jours après le début de l'ictère :

Lésions typiques d'H. I.

Traitement : Extraits hépatiques, lobamine.

OBS. 19. — Mo... A.

Prodromes : type grippal, fébrile. Début le 12-9. Durée 2 jours. Début de l'ictère le 14. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Prurit. Décoloration des selles. Oligurie, crise urinaire. Durée de l'ictère 11 jours. Intensité moyenne. Globules blancs 6.200 (lympho. 29 %, mono. 22 %). Galactosurie non pratiquée. Bilirubine directe : 16 mg. o/oo, indirecte : traces. Cholestérol total 1,15 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels traces. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 79, G 2, BW — (le 21-9).

PBD : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 24-9, 10 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses minimales mais mésenchymateuses importantes.

Traitement : Extraits hépatiques.

B. — MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

Nous en avons étudié onze cas, tous confirmés par la réaction de PBD avec identification des agglutinines antiglobules rouges de mouton. Sept se présentaient sous la forme classique, deux s'accompagnaient d'ictère, et deux fois manquait l'angine.

OBS. 1. — Br... A.

Début par angine, fièvre le 1-12-51. Forme typique avec adénopathies cervicales, inguinales. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Intensité sévère. Globules blancs 4.800 (lympho. 33 %, mono. 22 %). Globules rouges 4 millions 320.000. Prothrombine 85 %.

Sérologie : ML 89, Hg + + + +, G 1,2, BW, Kahn $\pm$, Kline —, Debains $\pm$, Kolmer + + + + (le 11-12). Négativation du BW le 18-12.

PBD : A : 4443. - B : 00. - C : 4443. + au 1/320.

Histo-pathologie : P. B. le 19-12, 18 jours après le début de l'affection : Pas de lésions parenchymateuses mais infiltration inflammatoire importante.

Traitement : Chloromycétine.

OBS. 2. — Na... J.

Début par angine, température subfébrile, le 4-1-52. Forme typique avec adénopathies cervicales, occipitales, axillaires, inguinales. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Intensité légère. Globules blancs 30.000 (lympho. 54 %, mono. 27 %). Prothrombine 100 %.

Sérologie : ML 46, Hg + + +, G 1,8, BW — (le 10-1).

PBD : A : 4443. - B : 00. - C : 4443. + au 1/320.

Histo-pathologie : P. B. le 12-1, 8 jours après le début de l'affection :

Parenchyme normal, mésenchyme très infiltré.

Traitement : Pénicilline.

OBS. 3. — Bo... L.

Début par angine, fièvre le 21-8-52. Forme typique avec adénopathie inguinale prédominante. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Intensité moyenne. Globules blancs 16.000 (lympho. 51 %, mono 22 %). Globules rouges 4 millions 050.000. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 16, Hg 0, G 1,9, BW : Kahn + (le 1-9).

PBD : A : 3200. - B : 00. - C : 2100. + au 1/80.

Histo-pathologie : Première P. B. le 2-9, 12 jours après le début de l'affection :

Lésions mésenchymateuses très intenses.

Deuxième P. B. le 15-10, 55 jours après le début :

Lésions mésenchymateuses toujours importantes.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 4. — Deg... G.

Début par angine, fièvre le 27-8. Forme typique avec polyadénopathies. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Intensité moyenne. Globules blancs 16.800 (lympho. 38 %, mono. 35 %). Globules rouges 5.400.000. Prothrombine 90 %.

Sérologie : TRC +, ML 11, Hg + + +, G 1,9, BW — (le 8-9).

PBD : A : 4444. - B : 00. - C : 4333. + au 1/320.

Histo-pathologie : Première P. B. le 5-9, 9 jours après le début de l'affection :

Stéatose 15 %. Infiltration inflammatoire importante.

Deuxième P. B. le 21-10, 55 jours après le début :

Stéatose 5 %. Lésions mésenchymateuses en nette régression.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 5. — De... G.

Début par angine, fièvre, le 18-9. Forme typique avec adénopathies cervicales, axillaires. Hépatomégalie I. Splénomégalie III. Intensité moyenne. Globules blancs 14.000 (lympho. 44 %, mono. 27 %). Globules rouges 4 millions 450.000. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 35, G 1,7, Hg + + + +, BW — (le 23-9).

PBD : A : 4444. - B : 00. - C : 4444. + au 1/320.

Histo-pathologie : Première P. B. le 26-9, 8 jours après le début de l'affection :

Parenchyme normal, lésions mésenchymateuses considérables.

Deuxième P. B. le 13-11, 55 jours après le début :

Lésions mésenchymateuses persistantes.

Traitement : Terramycine.

OBS. 6. — Ba... J.

Prodromes : type digestif, athermique avec épistaxis. Début le 25-3-53. Durée 2 jours. Début de l'ictère le 27. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Décoloration des selles. Pas d'adénopathies. Durée de l'ictère 12 jours. Intensité légère. Globules blancs 6.400 (lympho. 30 %, mono. 10 %). Globules rouges 5.220.000. Bilirubine directe : 65 mg. o/oo, indirecte : 5 mg. o/oo. Cholestérol total 1,3 o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pigments biliaires + + +, sels 0. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 80, Hg + + + +, G 1,2, BW — (le 30-3).

PBD : A : 4432. - B : 00. - C : 3221. + au 1/80.

Histo-pathologie : Première P. B. le 13-4, 18 jours après le début de l'ictère :

Lésions parenchymateuses peu intenses mais mésenchymateuses importantes.

Deuxième P. B. le 12-6, 78 jours après le début :

Parenchyme normal. Infiltration inflammatoire en régression.

Traitement : Terramycine.

OBS. 7. — Es... F.

Prodromes : type grippal, fébrile. Début le 12-4-53. Durée 7 jours. Début de l'ictère le 19. Hépatomégalie I. Splénomégalie I. Selles incomplètement décolorées. Globules blancs 5.400 (lympho. 42 %, mono. 23 %). Globules rouges 4.130.000. Galactosurie, hippuricurie normales. Bilirubine directe : 3 mg. o/oo, indirecte : 0 mg. o/oo. Cholestérol total 1,3 g o/oo.

Dans les urines : urobiline + + +, pigments biliaires 0, sels 0. Prothrombine 90 %.

Sérologie : TRC —, ML 9, Hg + + + +, G 2, BW — (le 27-4).

PBD : A : 4443. - B : 00. - C : 4433. + au 1/320.

Histo-pathologie : P. B. le 6-5, 17 jours après le début de l'ictère :

Lésions typiques de M. I.

Traitement : Auréomycine.

OBS. 8. — Ja... A.

Début par polyadénie, sans angine, ni température, le 20-5-53. Forme fruste. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Globules blancs 6.400 (lympho. 51 %, mono. 13 %). Globules rouges 4.650.000. Prothrombine 75 %.

Sérologie : TRC +, ML 35, Hg + + +, G 1,8, BW (le 15-6).

PBD : A : 4433. - B : 00. - C : 4443. + au 1/320.

Histo-pathologie : P. B. le 27-6, 37 jours après le début de l'affection :

Lésions mésenchymateuses en régression.

Traitement : Pas d'antibiotiques.

OBS. 9. — Re... J.

Début par angine, fièvre, le 19-9-53. Forme typique avec adénopathies. Hépatomégalie I. Splénomégalie 0. Intensité moyenne. Globules blancs 12.400 (lympho. 33 %, mono. 21 %). Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC —, ML 5, G 2,2, BW — (le 28-9).

PBD : A : 3210. - B : 00. - C : 3210. + au 1/160.

Histo-pathologie : P. B. le 30-9, 11 jours après le début de l'affection :

Lésions typiques de M. I.

Traitement : Rubiazol.

OBS. 10. — Do... J.

Début par angine, fièvre, le 25-7-53. Forme typique avec adénopathies multiples. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Intensité sévère. Globules blancs 13.600 (lympho. 51 %, mono. 22 %). Globules rouges 4.200.000. Prothrombine 100 %.

Sérologie : TRC +, ML 15, G 1,9, BW — (le 17-8).

PBD : A : 4444. - B : 00. - C : 4443. + au 1/320.

Histo-pathologie : P. B. le 18-8, 23 jours après le début de l'affection :

Lésions de M. I. sans nodules intra-lobulaires. Image de ponction tardive.

Traitement : Pénicilline.

OBS. 11. — La... R.

Début par dysphagie, fièvre, le 20-5. Forme fruste, avec quelques adénopathies. Hépatomégalie 0. Splénomégalie 0. Intensité moyenne. Globules blancs 12.800 (lympho. 40 %, mono. 13 %). Prothrombine 80 %.

Sérologie : TRC —, ML 5, G 1,7, Hg + + +, BW — (le 9-6).

PBD : A : 3210. - B : 00. - C : 3210. + au 1/160.

Histo-pathologie : P. B. le 12-6, 23 jours après le début de l'affection :

Lésions typiques de M. I.

Traitement : Pas d'antibiotique.

C. — HÉPATITES MAL CLASSÉES D'ÉTIOLOGIE INDÉTERMINÉE MAIS PROBABLEMENT VIRALE

Cliniquement, elles se présentent comme des affections aiguës bénignes, fébriles, anictériques, avec ou sans angine, accompagnées généralement d'adénopathies. L'hépatomégalie et la splénomégalie sont retrouvées dans la majorité des cas. Rarement une éruption scarlatiniforme ou rubéoliforme complète ce tableau.

Nous avons étudié 4 cas de ces adénolymphoïdites, apparemment voisines de la M. I. :

OBS. 1. — Jo... A.

Début par céphalées, asthénie, fièvre, le 3-2-52. Hépatomégalie I. Splénomégalie II. Globules blancs 7.000 (lympho. 52 %, mono. 30 %). Bilirubine directe : 6 mg. o/oo.

Dans les urines : urobiline +, pas de sels ni pigments biliaires.

Sérologie : ML 35, Hg + + +, G 2,1, BW — (le 18-2).

PBD : le 11-2 : A : 0. - B : 0. - C : 0 (idem le 21-2).

le 29-2 : A : 1/40. - B : 1/20. - C : 0.

le 17-3 : A : 1/80. - B : 1/20. - C : 0.

le 9-4 : A : 1/40. - B : 1/10. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 12-2, 9 jours après le début de l'affection :

Lésions superposables à celles observées au cours de la M. I.

Deuxième P. B. le 26-3, 51 jours après le début de l'affection :

Infiltration inflammatoire toujours très importante.

OBS. 2. — Be... H.

Début par céphalées, nausées, fièvre, le 28-9-52. Très léger subictère des conjonctives. Hépatomégalie I. Splénomégalie II. Polymicroadénopathies. Globules blancs 11.800 (lympho. 42 %, mono. 23 %).

Dans les urines : urobiline +, pas de pigments ni de sels biliaires.

Sérologie : TRC +, ML 44, G 1,9, Hg + + +, BW : Kahn et Kolmer transitoirement + (le 20-10).

PBD : A : 1/40. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : P. B. le 25-10, 27 jours après le début de l'affection :

Lésions semblables à celles observées au cours de la M. I.

OBS. 3. — Ba... C.

Début par angine, céphalées, fièvre, le 30-5-52. Adénopathies sous-maxillaires, cervicales volumineuses. Hépatomégalie 0. Splénomégalie II. Globules blancs 11.200 (lympho. 45 %, mono. 24 %).

Sérologie : ML 44, G 1,6, Hg + + + +, BW — (le 17-6).

PBD : A : 1/80. - B : 1/20. - C : 0 (le 5-6).

A : 0. - B : 0. - C : 0 (les trois semaines suivantes).

Histo-pathologie : Première P. B. le 7-6, huitième jour de la maladie :

Parenchyme normal, lésions mésenchymateuses semblables à celles de M. I.

Deuxième P. B. le 25-6, vingt-sixième jour de la maladie :

Infiltration inflammatoire presque aussi importante.

Troisième P. B. le 23-8, quatrevingt-cinquième jour de la maladie :

Lésions persistantes mais en nette régression.

OBS. 4. — Gu... J.

Début par angine, éruption rubéoliforme de courte durée, le 24-3. Polymicroadénopathie. Hépatomégalie 0. Splénomégalie I. Globules blancs 7.200 (lympho. 27 %, mono. 44 %).

Sérologie : négative.

PBD : à 3 reprises : A : 0. - B : 0. - C : 0.

Histo-pathologie : Première P. B. le 27-3-52, quatrième jour de la maladie :

Lésions de M. I.

Deuxième P. B. le 25-4, trente-troisième jour de la maladie :

Lésions en voie de disparition.

D. — FIÈVRES ÉRUPTIVES : ROUGEOLE, RUBÉOLE

Plusieurs auteurs ont rapproché et groupé sous le nom de « virus lymphotropes », le virus de l'H. I., celui de la M. I., celui de la rubéole et celui de la lymphocytose infectieuse. Ceci nous a incité à rechercher si les maladies éruptives à virus, plus spécialement la rougeole et la rubéole s'accompagnent comme l'H. I. et la M. I. de lésions hépatiques.

Notre étude porte sur :

6 cas typiques de rubéole avec exanthème caractéristique, adénopathies, lymphomonocytose et parfois plasmocytose modérée.

7 cas de rougeole dont le diagnostic était évident, catarrhe oculo-nasal, existence des signes de Köplick et de Meyer, exanthème typique, lymphomonocytose.

6 cas pour lesquels le diagnostic hésitait entre rougeole et rubéole : éruption vue tardivement, exanthème morbilliforme avec adénopathies, difficulté de faire préciser l'existence d'un catarrhe oculo-nasal précédant l'éruption...

Si nous faisons maintenant la synthèse de nos observations, nous arrivons pour chacune des hépatites infectieuses étudiées, à un tableau clinique et biologique assez proche de la description classique, avec quelques différences cependant. En ne tenant compte que des signes importants (ou considérés comme tels), nous pouvons les schématiser ainsi :

I. Hépatite infectieuse.

A) Hépatite épidémique

— La **période prodromique** est retrouvée dans les 15 observations, de type « grippal » ou « digestif ».

— L'**hépatomégalie** est présente 12 fois et la **splénomégalie** 10 fois.

— Le **prurit** est retrouvé 6 fois.

— L'**oligurie**, nette dans 4 cas (obs. 6, 10, 13, 14), l'est moins dans 3 autres observations, et est suivie d'une reprise progressive de la diurèse. Chez 3 malades nous avons observé une crise urinaire mais d'intensité moyenne (13, 14, 15). Dans aucun de ces cas nous n'avons vu de crise brutale.

— La **durée de l'ictère** s'étend entre 10 et 30 jours. Deux malades ont présenté une rechute survenant respectivement 54 jours et 52 jours après le début de la première poussée (obs. 1, 9).

— L'**hématologie**, pratiquée 12 fois, montre l'absence d'anémie et une leucopénie ou un nombre normal de globules blancs (sauf une fois une leucocytose à 10.400, obs. 3). La lymphocytose, importante, est constamment retrouvée — en moyenne 50 %.

— L'épreuve couplée de **galactosurie et hippuricurie** provoquées effectuée chez 12 malades montre une seule fois des chiffres anormaux (obs. 8). Notons cependant que ce résultat, en contradiction avec les notions classiques, peut s'expliquer peut-être par le fait que cette exploration a été pratiquée, le plus souvent, un peu tardivement — deuxième semaine après le début de l'ictère.

— Le **dosage de la bilirubine** dans le sang montre une élévation moyenne du taux de bilirubine directe (25 à 78 mg.), sauf une fois (obs. 8) où il est de 3 mg./litre. La recherche des pigments biliaires, de l'urobiline, des sels biliaires dans les 15 cas conduit au résultat suivant : présence constante des deux premiers et élimination des sels biliaires plus rares (6 fois).

— Le **taux de prothrombine**, déterminé par le temps minimum de Quick, est voisin de la normale, exceptés deux cas : obs. 6, 45 % ; obs. 15, 55 %.

— Une fois sur deux, le **cholestérol** est abaissé.

— Les **tests de sérologie dite « hépatique »**, répétés plusieurs fois de semaine en semaine, sont positifs dans la majorité des cas, le détail de l'évolutivité étant exposé aux chapitres suivants.

— Les **réactions sérologiques de la syphilis**, pratiquées parallèlement, montrent, chez 4 sujets, une dissociation de positivité (obs. 3, 4, 5, 7) faible et transitoire : Kahn 2 fois douteux, Debains 2 fois +, et une fois douteux.

— La **réaction de Paul Bunnel Davidsohn**, entreprise systématiquement, s'est avérée constamment négative. Une seule fois (obs. 8) nous avons constaté l'existence d'agglutinines anti-mouton de taux faible 1/40 et absorbées par l'extrait de rein de cobaye.

— Enfin, la **ponction-biopsie du foie**, pratiquée dans 14 cas, présente les lésions, actuellement considérées comme classiques.

B) Hépatite sporadique

— Une seule fois sur 19, la **période prodromique** est absente (obs. 3).

— L'**hépatomégalie** est présente 15 fois et la **splénomégalie** 9 fois.

— L'**oligurie**, nette dans 7 cas, présente une reprise progressive de la diurèse sauf dans les observations 4, 19 où la crise urinaire est manifeste.

— La **durée de l'ictère** varie entre 7 jours et 32 jours. Pas de rechute ictérique.

— L'**hématologie** est superposable à celle de l'hépatite épidémique.

— L'épreuve de **galactosurie, hippuricurie** est anormale dans un seul cas (obs. 4).

— Le **dosage de la bilirubine sanguine** montre une élévation moyenne du taux de la bilirubine directe (max. 88 mg. %) si on exclut les cas anictériques (obs. 15, 16).

— Le **taux de prothrombine** est voisin de la normale.

— Les **tests de « sérologie hépatique »**, positifs dans une forte proportion des cas, le sont moins que dans l'hépatite épidémique (obs. 3, 13, 14, 16).

— Les **réactions sérologiques** de la syphilis sont perturbées chez 2 sujets : Kolmer $++$ (obs. 1), Kahn $++$ (obs. 8).

— La **réaction de PBD**, recherchée 18 fois, est entièrement négative 16 fois. On note la présence d'agglutinines anti-mouton absorbées par l'extrait de rein de cobaye au taux de 1/40 (obs. 18) dans un cas et au taux de 1/80 dans un autre (obs. 14).

— Enfin, la **PB** du foie, effectuée chez 16 malades, présente les lésions habituelles, comparables à celles décrites dans l'hépatite épidémique.

II. — Mononucléose infectieuse.

— Nous retrouvons l'**angine** 7 fois sur les 11 cas étudiés, les adénopathies 9 fois, la splénomégalie 7 fois et l'hépatomégalie 4 fois.

— Dans 7 cas, la **leucocytose** est élevée et supérieure à 12.000.

— Le **temps de Quick**, effectué chaque fois, est voisin de la normale.

— La **réaction de PBD** est constamment positive, le taux le moins élevé étant de 1/80 (obs. 3, 6) : agglutinines absorbées par les hématies de bœuf, et non par l'extrait de rein de cobaye.

— La **sérologie** variable et l'**histologie** constamment identique, seront étudiées dans les chapitres suivants.

III. — Adénolymphoïdite.

S'est présentée suivant un tableau très polymorphe qu'il est difficile de schématiser. Il évoque tantôt celui d'une H. I., tantôt celui d'une M. I., tantôt celui d'une fièvre éruptive. Il faut noter cependant la quasi-constance de l'hépatomégalie, de la splénomégalie et des adénomégalies. La réaction de PBD, constamment

négative, a montré des titres faibles d'anticorps hétérophile de type Forssman (obs. 1, 3).

L'histo-pathologie présente des lésions rappelant celles de la M. I. ou de l'H. I.

Dans ce tableau, deux éléments nous paraissent particulièrement intéressants à étudier pour leur valeur diagnostique :

les tests sérologiques hépatiques,
et surtout l'histo-pathologie du foie.

CHAPITRE III

RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

I. — MÉTHODES UTILISÉES

Au cours des affections étudiées, nous avons systématiquement pratiqué et renouvelé de semaine en semaine, les réactions de floculation dites « d'insuffisances hépatique » suivantes :

A) Test au thymol de Mac Lagan.

Nous avons utilisé la technique de Justin Bezançon (75) : lecture photométrique, résultats exprimés en degrés Vernes, seuil de positivité 32 comme l'indique Walter (122).

B) Test de Gros à la solution de Hayem, au bichlorure de mercure.

La technique utilisée est celle indiquée par Barbier (9). Les chiffres inférieurs à 1,7 sont considérés comme positifs.

C) Test de Hanger à la céphaline cholestérol.

Technique préconisée par Barbier ; la réaction étant considérée comme positive à partir de ++, douteuse à +.

D) Test au rouge colloïdal.

Dernière venue des réactions de floculation. Initialement mise au point par Maizels (95) utilisant la suspension colloïdale de rouge écarlate additionnée de bleu Evans, cette réaction fut reprise et modifiée par Ducci (50, 51).

Etudiée en France par Albot et Corteville (2), nous avons utilisé leur technique dans laquelle seul diffère légèrement le pH de la solution tampon qui est de 7,53 au lieu de 7,37.

Ducci (52) a montré l'avantage de cette méthode, les sérums conservés congelés à -15° donnant des résultats identiques après des intervalles de temps importants.

Nous avons essayé, au cours de notre expérimentation, plusieurs colorants dont le rouge écarlate et le rouge cérol pour adopter finalement celui-ci, la lecture des réactions étant plus facile. Nous avons également pratiqué le test en faisant varier les quantités de sérum (I à V gouttes) pour la dose habituelle fixe de colorant (2,5 cc.) et inversement, en utilisant des quantités croissantes (1, 1,5, 2, 3, 3,5 cc.) de rouge colloïdal pour une dose fixe (0,05 cc.) de sérum. Enfin, le sérum était versé à dose décroissante (V à I goutte), le tampon à dose croissante (VI à X gouttes), le colorant à dose constante.

Nous avons été conduit à conserver les doses utilisées par les auteurs, la réaction étant trop sensible avec un volume moindre de réactif ou une dose plus élevée de sérum. Nous avons préféré au mode classique de notation des résultats, le suivant :

+: réaction positive, précipité important avec éclaircissement total ou presque totale du liquide surnageant jaune ou jaune légèrement orange (4 et 5 de la notation classique) ;

$\pm$: réaction douteuse, précipité moins important, liquide surnageant partiellement éclairci, orange (3 de la notation classique) ;

— : réaction négative, pas de précipité ou légère précipitation, liquide surnageant non éclairci ou peu, rouge ou orange rouge (0, 1, 2 de la notation classique).

Les différents auteurs qui ont étudié ce test — David Orrahood (103), Neefe et Coll. (100), Oppenheim (102), Watson (125) pour qui le TRC est le reflet de l'effet inhibitoire de l'albumine normale — s'accordent pour reconnaître la facilité de la réaction.

Sur plus de 1.400 TRC que nous avons pratiqués au cours d'affections diverses : paludéens, cirrhotiques, sujets porteurs d'hépatomégalie avec stéatose, près de 250 se rapportent à des hépatites à virus.

Les quatre réactions ont été effectuées simultanément sur le même prélèvement de sérum pour chaque malade, dès le début de la phase ictérique dans l'H. I. ; dès l'apparition de l'angine ou des adénopathies dans la M. I., de l'exanthème dans les fièvres

éruptives, et renouvelées dans la majorité des cas pendant plusieurs semaines à huit jours d'intervalle.

II. — RÉSULTATS

A) Hépatite épidémique.

a) Test au thymol de Mac Lagan :

Constamment positif dès le début de l'ictère, l'indice photométrique atteint les valeurs maxima dans les quinze premiers jours de l'évolution. Les chiffres extrêmes observés dans les 15 cas sont de 69 et 121. A partir de cette positivité maxima, la courbe représentative amorce une descente lente avoisinant la normale mais sans l'atteindre encore vers la neuvième semaine. Dans certains cas, on voit par contre une seconde et légère ascension se manifester vers la huitième ou neuvième semaine. Ce second clocher, moins élevé que le premier, n'est généralement pas accompagné de rechute clinique évidente, ictérique, mais les malades accusent souvent une asthénie plus ou moins prononcée. Deux malades cependant (obs. 1 et 9) ont présenté une rechute ictérique. Le test de Mac Lagan, après avoir décrit une courbe à profil caractéristique a repris son ascension à cette période — également la neuvième semaine — mais dépassant cette fois le clocher initial. Ces observations sont à rapprocher de celles, expérimentales de Drake (49) montrant une évolution diphasique dans le temps (première onde : 30^e jour, deuxième onde : 58^e jour).

De plus, dans deux cas, nous avons vu une troisième onde séparée également du début de la précédente, par un intervalle de neuf semaines environ.

Ainsi, nous sommes amenés à penser que l'hépatite épidémique, même en l'absence de toute rechute clinique, est une affection évoluant par ondes successives.

b) Test de Gros :

Positif dès le début de la maladie, seulement dans la moitié des cas nous assistons à la négativation rapide ; deux à trois semaines au plus.

Dans le cas des deux rechutes ictériques un nouveau clocher s'est manifesté et la positivité s'est maintenue 7 semaines dans

l'obsevation 1 (maximum 1, 3, 9 semaines après le début de la maladie) et 5 semaines dans l'observation 9 (maximum 1, 4, 9 semaines après le début).

En dehors des rechutes, nous avons retrouvé trois fois une deuxième onde de subpositivité coïncidant dans le temps, avec celle donnée par le test de Mac Lagan.

c) Test de Hanger :

Dans les 15 cas, ce test s'est montré positif dès le premier examen. En trois ou quatre semaines il se négative progressivement, pour amorcer, même en l'absence de rechute clinique, une réascension vers la huitième-neuvième semaine. Celle-ci précède légèrement celle du test de Mac Lagan. Elle est de courte durée. Au cours des deux rechutes ictériques, ce clocher est très net mais peu durable (2 à 3 semaines).

Il faut remarquer que contrairement à l'évidence, nous avons trouvé des résultats négatifs en pleine zone de positivité. Devant cette anomalie, les réactions ont été refaites utilisant différentes suspensions de céphaline cholestérol. Les résultats variaient parfois avec l'antigène utilisé.

d) TRC :

De même que les trois autres tests, le TRC s'est montré positif dès le début de l'affection sauf dans deux cas (obs. 1 et 2) où il s'est positifé après une semaine d'évolution. Strade (118) et Orra-hood (103) ont relevé respectivement 5 +/5 obs. et 7 +/10 obs. dans l'hépatite épidémique.

Par contre, le retour à la normale s'est effectué avec lenteur, bien après celui des autres tests : restant positif en moyenne de 15 à 16 semaines ; nous avons vu des malades conserver un TRC positif pendant 5 à 6 mois sans pour cela présenter des séquelles cliniques histologiques appréciables.

Dans les deux cas de rechute ictérique, la courbe était représentée par un plateau uniforme de positivité maxima depuis le début de l'affection jusqu'à la fin du séjour hospitalier (6 mois), sans zone négative entre les deux poussées.

B) Hépatite sporadique.

a) Test au thymol de Mac Lagan :

Recherché dans les 19 cas, il se positive dès le début de l'affection et se négative en sept à huit semaines. Cependant, dans les trois cas non ponctionnés (obs. 10, 14, 17), le premier et le troisième se négativent après une semaine, le deuxième restant constamment en dessous des limites de la positivité.

Les deux cas anictériques (obs. 15 et 16) présentent, le premier, une courbe classique mais décalée par un retard d'une semaine ; le deuxième, une constante négativité.

Dans l'observation 7, nous retrouvons une deuxième onde de positivité à la huitième semaine, sans rechute clinique évidente. Dans le cas de l'observation 6, à forme sévère — asthénie persistante et prononcée — un troisième clocher sérologique situé à la dix-septième semaine de la maladie rappelle également l'évolution probable de l'hépatite par ondes successives.

Enfin, l'observation 13, semblable aux précédentes par les signes cliniques et histologiques a toujours montré une sérologie négative.

b) Test de Gros :

Positif 6 fois sur 19 observations. On note un retour rapide à la négativité : deux semaines en moyenne.

c) Test de Hanger :

Positif chez 14 malades et négatif dans les 5 autres cas, l'évolution est parallèle à celle du test au thymol, présentant cependant un retour à la normale plus rapide.

Ici encore, quelques résultats paradoxaux apparaissent, soulignant l'importance de la préparation de l'antigène dans la réaction.

d) TRC :

Recherché chez 16 sujets, le TRC se montre généralement positif mais non constamment comme dans l'hépatite épidémique. Deux cas (obs. 13 et 16) sont restés négatifs pendant toute la durée de l'évolution, un cas (obs. 15) ne s'est positivé qu'après trois semaines. Quant aux trois cas non ponctionnés (obs. 10, 14, 17) le résultat est superposable à celui obtenu avec le test de Mac

Lagan : test négatif dans les observations 10 et 17 après une semaine; et de manière constante dans l'observation 14.

Dans les dix autres cas, la durée de la positivité était, le plus souvent, comparable à celle observée dans l'hépatite épidémique.

Le maximum de durée sans rechute ictérique est atteint par l'observation 6 qui, 24 semaines après le début, présentait encore un TRC positif, douteux à la vingt-cinquième semaine.

C) Mononucléose infectieuse.

a) Positif dans 5 cas sur 11, le **test de Mac Lagan** se négative assez rapidement vers la troisième semaine, donnant des résultats comparables à ceux obtenus par les différents auteurs : Brown (22), Ernst et Dotti (57).

Les indices photométriques sont nettement inférieurs (max. 89) à ceux trouvés dans l'H. I. (max. 154).

b) Le **test de Gros**, positif 3 fois sur 11, revient rapidement à la normale (obs. 1 : 2 semaines ; obs. 5 : 3 semaines : obs. 6 : une semaine).

c) Le **test de Hanger**, positif 8 fois sur 9, ne se négative en moyenne que vers la troisième ou quatrième semaine. C'est le test le plus sensible d'après Evans (58).

d) Le **TRC** a été recherché 9 fois. Six fois il était positif et le demeurait fort longtemps : il ne s'était toujours pas négativé après les huit semaines durant lesquelles nous avons pu suivre ces malades (obs. 3, 4, 5, 6).

Strade retrouve un test positif dans 100 % des cas (118). David Yi Yung Hsia comparant plusieurs tests dans la M. I. établit les rapports suivants : test de Mac Lagan : 65 %, Hanger : 73 %, TRC : 73 % de résultats positifs (129).

W. Jordan (74) confronte tests biologiques, tests de Hanger et de Mac Lagan. Il conclut à la persistance habituelle de la sérologie, contrairement aux tests biologiques.

D) Adénolymphoïdite.

a) Sur les 4 cas étudiés, le **test de Mac Lagan** s'est montré une fois négatif (obs. 4) et trois fois positif pendant une, deux et cinq semaines (obs. 1, 3, 2).

b) Le **test de Gros**, positif une seule fois (obs. 3, le demeure deux semaines.

c) Le **test de Hanger**, positif dans trois cas (obs. 1, 2, 3), se négative en trois semaines environ.

d) Le **TRC** effectuée seulement dans l'observation 2, positif dès le début, l'était encore à la sortie du malade (6^e semaine) malgré l'absence de signes cliniques objectifs.

E) Fièvres éruptives.

La sérologie a toujours été constamment négative dans les 6 cas typiques de rubéole, les 7 cas typiques de rougeole et les 6 cas pour lesquels le diagnostic hésitait entre rougeole et rubéole.

III. — CONCLUSION

Le test de Mac Lagan, constamment positif dans l'hépatite épidémique (15 cas), 16 fois sur 19 dans l'hépatite sporadique, 3 fois sur 4 dans les adénolymphoïdites, l'est 5 fois sur 11 dans la M. I.

Une remontée brutale du test au cours de la convalescence d'un ictère infectieux peut, dans une certaine mesure, faire prévoir l'imminence d'une rechute.

Le test de Gros, par contre, positif seulement dans le tiers ou la moitié des cas, s'est négativé dès les premières semaines.

Le test de Hanger s'est montré positif dans l'ensemble des cas d'hépatite épidémique, 14 fois sur 19 dans l'hépatite sporadique, 8 fois sur 9 dans la M. I. et 3 fois sur 4 dans les adénolymphoïdites. Malheureusement, au cours de l'évolution, des résultats paradoxaux apparaissent, dus, semble-t-il, à la préparation des antigènes.

Le TRC, positif dans tous les cas d'hépatite épidémique et dans le seul cas étudié d'adénolymphoïdite, l'est moins fréquemment dans l'hépatite sporadique (13 fois sur 16 cas) et dans la M. I. (6 fois sur 9).

On ne peut, contrairement au test de Mac Lagan, tirer argument de sa positivité persistante pour prévoir les rechutes par suite de l'absence habituelle de phase négative entre les poussées ictériques caractérisées.

CHAPITRE IV

LÉSIONS HISTOLOGIQUES CONSTATÉES PAR PONCTION-BIOPSIE DU FOIE FAITE A DIFFÉRENTS STADES DE L'ÉVOLUTION

Pratiquée de manière exceptionnelle il y a une dizaine d'années, la P. B. du foie, présentant un minimum d'incidents, fait partie actuellement des moyens d'investigation classique. (Hoffbauer dresse un tableau général des P. B. dans le monde jusqu'en 1947, 71).

Après de nombreux auteurs, nous avons étudié les lésions hépatiques histologiques de l'H. I., la M. I. et des adénolymphoïdites aiguës. Le nombre de malades d'une part, l'évolution suivie régulièrement et longuement d'autre part, nous paraissent justifier cette présentation.

84 P. B. ont été effectuées dans le service des contagieux de l'Hôpital Militaire Desgenettes (Professeur R. Sohier) :

Hépatite épidémique :

15 obs., 15 sujets ponctionnés.....	21 P. B.
(Un échec : pas de parenchyme hépatique à la ponction.)	

Hépatite sporadique :

19 obs., 16 sujets ponctionnés.....	21 P. B.
-------------------------------------	----------

Mononucléose infectieuse :

11 obs., 11 sujets ponctionnés.....	15 P. B.
-------------------------------------	----------

Adénolymphoïdite :

4 obs., 4 sujets ponctionnés.....	8 P. B.
-----------------------------------	---------

Fièvres éruptives :

Rougeole confirmée : 7 observations	7 P. B.
Rubéole confirmée : 6 observations	6 P. B.
Cas atypiques : 6 observations	6 P. B.

I. — LA PONCTION-BIOPSIE DU FOIE

Nous avons choisi la voie d'abord thoracique, préconisée par Loisy (90), comparable à celle de Cazal (28, 29, 30), la préférant à la voie sous-costale ou en combinaison avec la péritonéoscopie :

« Ponction sur la ligne axillaire moyenne, en pleine matité hépatique, à l'aiguille de Cazal modifiée, après anesthésie locale à la novocaïne des plans superficiels et de la capsule de Glisson ; dès que l'aiguille se trouve dans la masse hépatique, le mandrin est retiré, une seringue adaptée et l'on enfonce le trocart bien perpendiculairement au plan cutané tout en aspirant. Quand le trocart a pénétré de 6 à 8 centimètres, on retire le tout, toujours en aspirant et toujours bien perpendiculairement, sans donner à l'aiguille ni mouvement de rotation, ni mouvement de latéralité. Le cylindre hépatique reste dans le trocart. »

— Matériel :

- aiguille de Cazal modifiée.
- seringue de 30 cc. très étanche pour l'aspiration du fragment hépatique.
- seringue de 5 cc. pour l'anesthésie.
- solution de novocaïne ou de xylocaïne à 2 %.
- bandage de corps de contention.

— Précautions à prendre avant la ponction :

Mesure systématique du temps de saignement, du temps de coagulation et du taux de prothrombine. Si celui-ci est inférieur à 60 %, on diffère la ponction jusqu'à l'obtention du taux sensiblement normal, par les injections répétées de vitamine K, chaque fois que possible. Si le taux est voisin de 60 %, on injecte par voie intra-veineuse 50 mg. de vitamine K, juste avant la ponction. S'il y a lieu de suspecter un kyste hydatique on pratique une réaction de Casoni.

— Préparation du sujet :

La veille au soir, le sujet reçoit par voie intra-musculaire 50 mg. de vitamine K, injection répétée deux heures avant la P. B. Une demi-heure avant celle-ci, on injecte un centigramme de morphine par voie sous-cutanée.

Le prélèvement est fixé au liquide de Dubosc-Brazil préférable au formol ou au liquide de Bouin qui laissent diffuser le glycogène. Systématiquement, l'ont été effectuées sur les coupes, une coloration à l'hématéine-éosine et un trichrome de Masson au vert lumière. Dans quelques cas particuliers on pratique la coloration du glycogène par le carmin de Best, des pigments biliaires par le lugol, de la réticuline par la méthode de Laidlaw et du pigment ferrique par la réaction de Perls.

II. — ASPECT HISTOLOGIQUE DEL'HÉPATITE INFECTIEUSE A ULTRA-VIRUS

A) Historique.

Si les vues les plus anciennes étaient dominées par la théorie de Virchow (120) basée sur le bouchon muqueux (1864), bientôt des auteurs tels que Flindt en 1890 (64 bis), Cockayne en 1912 (35), Lindstedt en 1919 (88), Bergstrand (17), Ehrstrom en 1927 (55), Wallgren en 1930 (124) s'élevèrent contre cette théorie, présentant des cas « d'ictère catarrhal » morts par atrophie du foie.

La première mise en évidence de l'hépatite par dégénérescence cellulaire dans la période précoce de la maladie fut établie par Eppinger en 1922 (56), lors de l'autopsie de trois soldats atteints d'ictère épidémique et morts de tétanos, constatant une « hépatite séreuse interstitielle » et une destruction parenchymateuse diffuse considérable avec de petits foyers de nécrose qu'il comparait à une atrophie jaune aiguë en miniature.

Puis Wesel (129) et plus tard Nordman (100bis) rapportèrent des observations de prélèvement chirurgical, le diagnostic primitivement porté étant celui d'ictère par rétention. En 1926, Klemperer, Killian, Heyd (78), grâce à des fragments prélevés en cours d'intervention, décrivent en plein parenchyme des foyers de dégénérescence infiltrés de lymphocytes et de cellules endothéliales ainsi qu'une infiltration des espaces portes par des lymphocytes et des polynucléaires.

En 1932, Schrumpf (111) rapporta un cas d'ictère « catarrhal » où la biopsie chirurgicale, accomplie dix jours après le début, montrait une hépatite diffuse avec dégénérescence des cellules parenchymateuses et infiltration par des cellules mononucléées (anatomie pathologique décrite par Guy Albot).

En 1939, Roholm et Iversen (109), mettant au point la P. B., dressent la première étude d'ensemble sur l'histo-pathologie de l'hépatite épidémique avec 38 P. B. sur 26 malades. Ces biopsies, distribuées sur une période allant du troisième au cinquante et unième jour après l'apparition de l'ictère précisent l'état des lésions à deux stades différents :

— du dixième au douzième jour : dissociation des cellules hépatiques lésions parenchymateuses diffuses mais plus intenses dans des foyers situés plus fréquemment au centrolobule ; augmentation du tissu conjonctif des espaces périportaux ; congestion locale des sinusoides et infiltration considérable par des cellules mononucléées ; hyperplasie kupfferienne.

— du trentième au trente-cinquième jour : structure trabéculaire rétablie ; parenchyme sensiblement normal mais l'infiltration inflammatoire subsiste. Le tissu conjonctif périportal est plus ou moins hyperplasié.

La même année, Lenègre et Albot (87) effectuent une biopsie chirurgicale au soixante-huitième jour d'un ictère catarrhal prolongé, montrant l'infiltration inflammatoire des espaces portes et des capillaires.

En 1941, Krarup et Roholm (80) découvrent la formation d'un processus cirrhogène par P. B., après une hépatite infectieuse.

Axenfeld et Brass en 1942 (7) en Allemagne ; Dible, Mac Michael en 1943 en Grande-Bretagne (47) ; Lucké en 1944 aux Etats-Unis (92, 93) reprennent le problème à propos d'épidémie sévissant dans chacun de ces pays.

Sur 125 cas, Lucke insiste, à côté des lésions déjà trouvées par Roholm, sur le pigment libéré et phagocyte lors de la désintégration des cellules qu'il appelle « lipofuscine » ou « waste pigment ».

En 1946, Lucké (94) décrit une forme fulminante et Mallory en 1947 (96) aux Etats-Unis compare 296 autopsies d'hépatite fatale avec 160 P. B. provenant de 137 cas d'hépatite bénigne. De cette étude, apparaissent des lésions constamment présentes à la phase ictérique : infiltration inflammatoire péri-portale, inflammation intralobulaire, destruction de la structure du lobule, dégénéres-

cence cellulaire, régénération cellulaire avec figures de mitoses, stase biliaire prédominant au centrolobule.

Kalk et Büchner en 1947 (76), puis Damodaran en 1948 (40 et 41), étudiant les lésions hépatiques de 17 cas mortels d'H. I., Fieschi (62), Hult (72) en 1949, pratiquent dans deux cas d'hépatite épidémique des P. B. au deuxième et cinquième jour de la maladie. Weisbrod et Coll. (127), en 1950, confirment ces observations en effectuant 181 P. B. chez 157 malades ictériques dont 64 H. I. Ils insistent sur deux critères de distinction de l'hépatite virale :

— infiltration importante et constante de cellules rondes dans les espaces portes,

— nécrose intra-lobulaire de nature cellulaire individuelle, après avoir dressé un tableau très complet de diagnostic différentiel entre H. I. et ictère par rétention.

Cachera (23) retrouve les mêmes lésions et G. Welin (128) en 1952, par un très gros travail portant sur 88 P. B. pratiquées chez 71 sujets, décrit plus particulièrement la structure microscopique fine des prélèvements : irrégularité des cellules épithéliales : grandes cellules ballonisées (« clarification cellulaire généralisée » d'Albot, « balloon cells » des Anglo-Saxons), cellules rétractées (probablement « dégénérescence homogène étoilée » des auteurs français, « shrunken cells » des Anglo-Saxons), pycnose, vacuolisation des noyaux, nécrose à prédominance centrolobulaire, infiltration diffuse polymorphe à cellules mononucléées avec quelques éléments polynucléées. La charge glycogénique est normale.

Deschamps (44) et Christian (34), en 1952, reprennent le problème de la P. B.

Si les pays étrangers ont procédé à de nombreuses études systématiques, en France, par contre, quelques cas isolés sont seuls cités. Cependant, Justin Bezançon, en 1950, montre que « le caractère histo-pathologique le plus personnel » des H. I. dans leur forme bénigne est « l'importance des infiltrats cellulaires et de l'œdème ». Cazal (28) retrouve ces infiltrats et Janbon et Bertrand (73), en 1950, confirment la nature virale de l'ictère par streptomycothérapie en décrivant des lésions analogues, tandis que Martin J.-F. (97, 98) dresse un tableau des ictères par hépatite à l'aide de la biopsie chirurgicale.

Enfin, Plauchu et Coll. (106), en 1953, reprenant les travaux de Weisbrod et Coll., retrouvent les critères de distinction de l'hépatite virale.

B) Constatations personnelles.

Notre étude porte sur 42 P. B. pratiquées chez 30 malades. Les lésions histologiques constatées dans les cas d'hépatite épidémique sont rigoureusement identiques à celles trouvées dans l'hépatite sporadique, et ne justifient pas du maintien de la division faite jusqu'ici.

Nous n'avons pu pratiquer des explorations hépatiques à la phase pré-ictérique, nos sujets arrivant à l'Hôpital le plus souvent à la phase ictérique.

Mallory (96), qui a étudié la période prodromique du point de vue histo-pathologique, décrit des lésions identiques à celles existant à la phase ictérique.

Nous distinguerons :

1. Les P. B. effectuées au début de la maladie, dans les dix premiers jours.
2. Les P. B. pratiquées quinze à vingt jours après le début.
3. Les P. B. de la phase tardive.

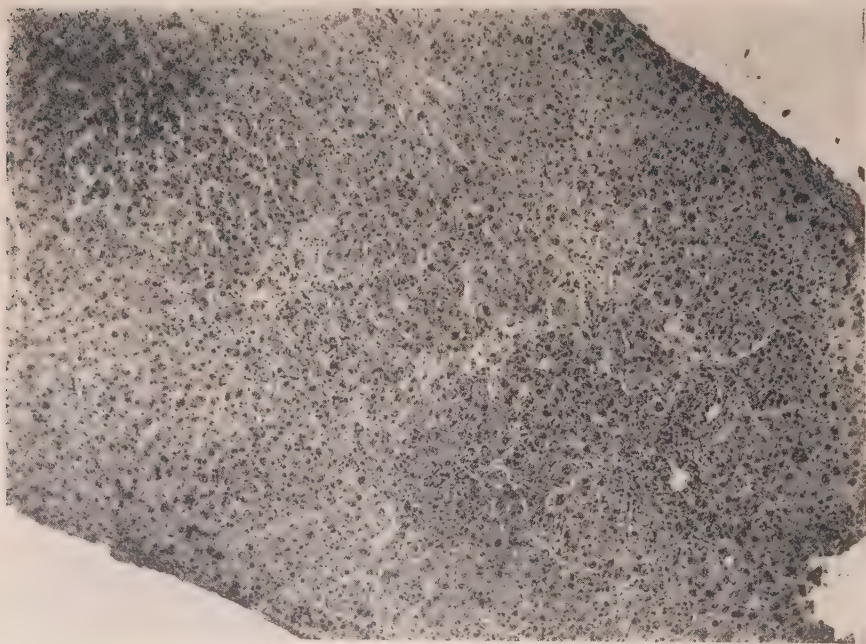


Fig. 1. — Hépatite épidémique (obs. 1) au quatrième jour.
Infiltrats inflammatoires des espaces portes. Lésions parenchymateuses diverses
et foyers de nécrose (plus clairs) infiltrés d'histiocytes et lymphocytes.

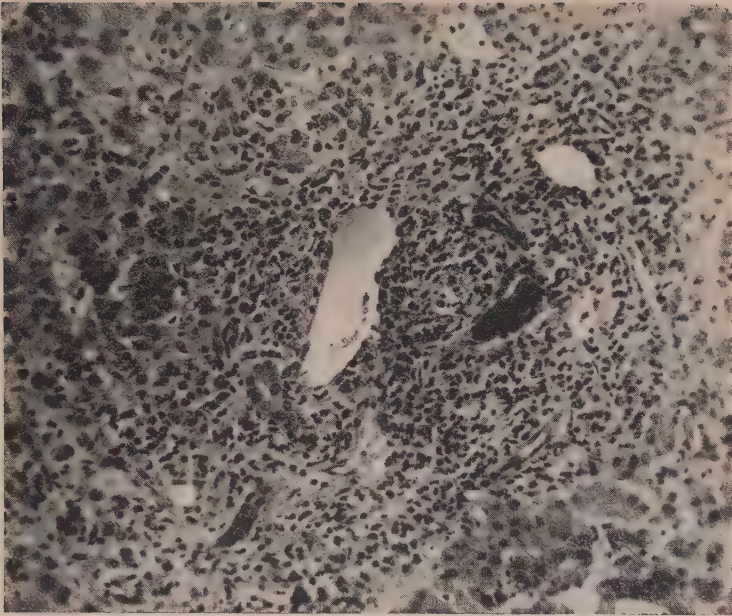


Fig. 2. — Hépatite infectieuse épidémique (obs. 12) au cinquième jour.
Infiltration d'un espace porte par des éléments inflammatoires mononucléés.

1. Phase aiguë.

a) Ictérique : •

Les lésions sont alors au maximum et intéressent mésenchyme et parenchyme (fig. 1 et 2).

α) Lésions mésenchymateuses.

Les espaces portes sont augmentés de volume, infiltrés d'éléments mononucléés, histiocytes très nombreux, lymphocytes et rares plasmocytes. L'infiltration déborde plus ou moins l'espace porte, prenant la place des cellules parenchymateuses voisines nécrosées. Le trichrome de Masson met en évidence des fibres collagènes séparées par de l'œdème et envoyant des fines expansions intertrabéculaires courtes, en périphérie du lobule. On comprend ainsi la possibilité d'une évolution cirrhogène. Au niveau des capillaires, l'hyperplasie kupfferienne est généralement modérée mais quelquefois importante et il existe une infiltration par des

cellules mononucléées, analogue à celle des espaces portes. Cette infiltration est plus abondante au niveau des foyers de nécrose dont nous parlerons plus loin. La coloration de Laidlaw montre un épaissement des fibres de réticuline séparées par de l'œdème et quelquefois collagénisées.

β) Lésions parenchymateuses.

On peut distinguer deux sortes de lésions :

- des lésions diffuses et non spécifiques ;
- les foyers de nécrose ; lésions plus spécifiques.

— Lésions diffuses :

Disséminées dans tout le lobule, elles consistent :

— d'une part, en cellules augmentées de volume (3 à 4 fois le diamètre normal), claires, mais sans trace de graisse, au protoplasme tassé à la périphérie du noyau et envoyant des fines travées en rayon de roue, à la membrane cellulaire. Cet aspect correspond vraisemblablement à celui décrit par Albot sous le nom

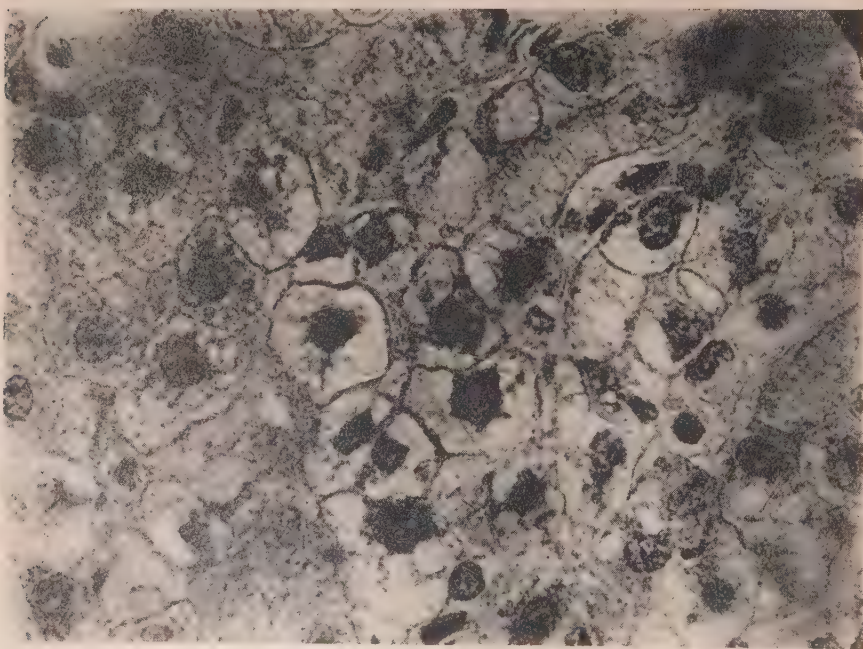


Fig. 3. — Hépatite infectieuse épidémique (obs. 1) au huitième jour d'une rechute.

Cellules ballonisées. Aspect clair de ces cellules dont le protoplasme paraît codensé autour du noyau et relié par de fines travées à la membrane cellulaire.

de « clarification cellulaire » et par les Anglo-Saxons sous le nom de « balloon cells » (fig. 3). Cette lésion ne nous a pas paru spécifique de l'hépatite car nous l'avons retrouvée, en moindre importance il est vrai, dans d'autres prélèvements (fixés au Duboscq) effectués chez des sujets atteints d'autres affections et même dans des foies par ailleurs sains.

— d'autre part, en cellules de petite taille, à protoplasme hypercoloré, intensément acidophile, homogène, à noyau souvent pycnotique, fragmenté ou absent. Au stade maximum, la lésion rappelle les corps de Councilman de la fièvre jaune.

Les lésions cellulaires consistent encore en anisocytose, anisocaryose, cellules binucléées, mitoses fréquentes. On observe une dilatation légère des canaux biliaires et la présence assez habituelle de thrombi prédominant le plus souvent au centre du lobule.

La charge en glycogène est normale dans ces différentes cellules, retrouvant la conclusion de Krarup (81).



Fig. 4. — Hépatite infectieuse épidémique (obs. I) au huitième jour d'une rechute. Lésions parenchymateuses. Foyers de nécrose centrolobulaire (clair). Les cellules hépatiques ne sont plus reconnaissables. Infiltrations par des histiocytes, des lymphocytes, quelques hématies. Lésions cellulaires diverses en bordure du foyer nécrotique : cellules clarifiées, cellules rétractées à protoplasme homogène acidophile.

— **Foyers de nécrose** (fig. 4) :

A côté de ces lésions parenchymateuses diffuses existent des foyers de nécrose plus ou moins étendus et plus caractéristiques. Ces îlots, situés au hasard dans le lobule, semblent cependant avoir une région de prédilection : la région centrolobulaire. A ce niveau, les cellules ne sont plus reconnaissables, leur périphérie est indistincte, le cytoplasme est vacuolisé, granuleux tandis que les noyaux sont pycnotiques ou même absents. Il ne persiste souvent plus à leur niveau que la trame réticulée, dissociée par de l'œdème et des cellules inflammatoires mononucléées. On peut voir dans ces foyers de nécrose des petits amas de pigment et des hématies.

b) Anictérique.

Les deux cas observés (obs. 15 et 16) d'hépatite sporadique montrent des lésions identiques à celles décrites dans les cas ictériques. La surcharge en pigment biliaire est discrète.

2. 15 à 20 jours après le début.

a) Lésions mésenchymateuses :

Dans les espaces portes, l'infiltration demeure toujours importante, les fibres collagènes paraissent plus denses par suite de la disparition de l'œdème. Au niveau des foyers de nécrose, le réticulum densifié prend la coloration du collagène et forme de petites cicatrices étoilées, ou englobe quelques cellules hépatiques. L'hyperplasie kupfferienne est en régression à ce stade, de même que l'infiltration capillaire.

b) Lésions parenchymateuses.

On retrouve encore l'anisocaryose, des cellules ballonisées, des cellules binucléées. Les mitoses sont rares. Par contre, un nouveau phénomène, jamais constaté à la phase aiguë, sauf chez un malade à imprégnation éthylique certaine (obs. 4, hépatite épidémique) et retrouvé trois fois au cours de nos investigations (obs. 10¹, 1², 15²), apparaît assez nettement : une stéatose en fines gouttelettes intéressant 20 à 30 % des cellules.

La lésion caractéristique de la phase aiguë, c'est-à-dire les foyers de nécrose, n'est pas retrouvée. Les petits nodules, précédemment décrits, doivent correspondre à l'organisation de ces foyers.

3. Phase post-ictérique.

a) Convalescence normale.

Les lésions parenchymateuses ont complètement disparu, les cellules, reprenant leur forme et leur coloration, rétablissent la structure trabéculaire. Le processus inflammatoire disparaît le dernier, persistant longtemps au niveau des espaces portes.

Dans le cas de rechute sérologique sans rechute clinique, l'aspect histologique est identique au précédent.

b) Rechute ictérique.

Les lésions que nous avons observées sont comparables à celles d'une première atteinte. Dans l'observation 1 (H. épid.), trois P. B. effectuées aux troisième jour, seizième jour, soixante-deuxième jour après le début de l'ictère (huitième jour de rechute pour la troisième P. B.) montrent bien l'évolution des lésions : alors que la deuxième P. B. témoignait d'une *restitutio ad integrum* du parenchyme, à la troisième P. B. le parenchyme présentait de nombreux foyers de nécrose arrondis, ovalaires, en larges coluées entre les cellules intactes, de l'anisocytose, de l'anisocaryose, tandis que l'infiltration porte et l'hyperplasie kupfférienne redevenaient nettes.

Dans l'observation 9 (H. épid.), la P. B. pratiquée au cinquante-neuvième jour de la maladie, soit au huitième jour de rechute, montrait des lésions comparables à celles de l'observation précédente.

III. — ASPECTS HISTOLOGIQUES DE L'HÉPATITE DANS LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

A) Historique.

De même que dans l'H. I., les premières constatations de l'existence d'une hépatite, ont eu lieu à la suite d'autopsies de formes mortelles de M. I.

Roux et Lannois en 1890, Desplats (45), Kilham et Steigman en 1942 (77), Ziegler en 1944 (132) décrivent une infiltration

périlobulaire importante de cellules mononucléées de type histiocytaire, à prédominance porte mais avec formation de petits foyers sans relation avec la structure lobulaire du foie, image ressemblant, au faible grossissement, à celle donnée par les leucémies.

En 1943, Van Beek et Haex (11) avaient déjà montré des altérations lors d'une P. B., 14 jours après le début d'une M. I., et l'infiltration persistante des espaces de Kiernan, trois semaines et demie plus tard, à la deuxième P. B.

En 1945, Davis (39), au cours d'une rupture de rate, pratique une biopsie du foie et retrouve des lésions analogues. (Mêmes conclusions de Fischer en 1946, 64.)

La même année, Bang et Wanscher (8) reprennent l'investigation histologique dans quatre cas de M. I. à forme ictérique et concluent : « Les lésions sont peu différentes de celles rencontrées dans l'hépatite aiguë ne serait-ce l'absence de nécrose. »

En 1947, Allen et Kellner (6) rapportent le cas d'un jeune pilote qui se tua au décours de sa maladie. Si l'inflammation est décrite de manière identique, ils insistent sur la disparition des cellules hépatiques dans les espaces infiltrés, l'atrophie du voisinage sans signe de régénération.

De Marsh et Alt (43), dans des cas ictériques, retrouvent des lésions parenchymateuses mais différentes de celles de l'H. I.

Bickel (20) en 1948, Leibowitz (84) en 1950 admettent la possibilité du développement d'une cirrhose.

Gloyne (68), en 1949, effectue des P. B. sériées.

Sharp (112), en 1950, résume les 17 cas mortels ou de sujets morts accidentellement au cours de M. I. avant 1944.

Enfin, récemment, Wadsworth (121), en 1952, prélève des fragments hépatiques sous péritonéoscopie (13 P. B. chez 10 malades) et montre une histologie similaire à celle décrite dans les foies d'H. I., notamment la dégénérescence acidophile.

En France, Cazal en 1951 (28), après Cachin (24) et Bertrand en 1949 (19), constate les modifications histologiques, ce dernier soulignant bien les différences séparant M. I. et H. I.

B) Constatations personnelles.

Notre étude porte sur 15 P. B. effectuées chez 11 sujets dont deux formes ictériques et deux formes à symptomatologie fruste.

a) Phase aiguë (trois premières semaines).

I. Anictérique.

α) Lésions mésenchymateuses (fig. 5) :

Les espaces portes sont envahis par une infiltration d'éléments cellulaires mononucléés à noyau arrondi ou ovalaire de type lymphocytaire et histiomonocytaire, s'infiltrant entre les travées, les



Fig. 5. — Mononucléose infectieuse au huitième jour (obs. 2).

Infiltration des espaces portes et des capillaires par des cellules mononucléées.
Hyperplasie kupfférienne. Nodules inflammatoires denses intra-lobulaires.

disloquant, mais sans détruire les cellules hépatiques, les refoulant plutôt.

Les capillaires sont le siège d'une infiltration considérable constituée également d'éléments cellulaires mononucléés probablement nés sur place des cellules de Kupffer, hyperplasiées, nombreuses et en mitoses.

Dans le lobule, on observe de véritables nodules formés de cellules histiomonocytaires encerclant des cellules hépatiques ne paraissant pas dégénérées (fig. 6).

β) Lésions parenchymateuses :

On retrouve la clarification cellulaire, l'anisocytose, l'anisocaryose, la vacuolisation nucléaire de l'H. I. mais de façon peu importante. On note quelques mitoses. Par contre, nous n'avons jamais observé la présence de foyers de nécrose si caractéristiques dans l'H. I. L'importance de la prolifération mésenchymateuse dans la M. I. étant considérable, des amas de cellules lymphohistiomonocytaires peuvent détruire quelques cellules hépatiques, mais en aucune façon cette nécrose locale très limitée ne ressemble par son siège et ses dimensions, à la vaste désintégration centrolobulaire de l'H. I.

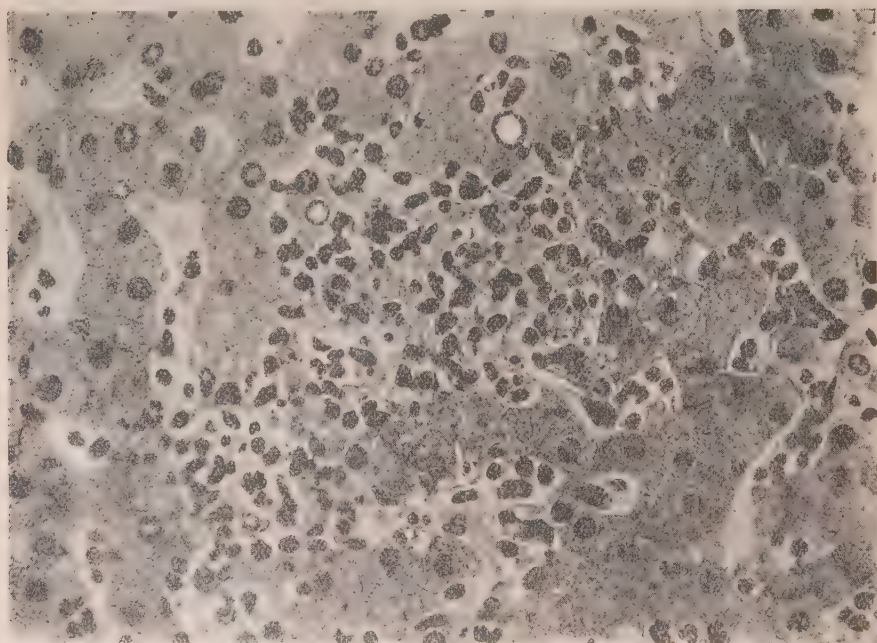


Fig. 6. — Mononucléose infectieuse au huitième jour (obs. 2).

Détail d'un nodule inflammatoire intra-lobulaire : histiocytes, lymphocytes. Pas de nécrose parenchymateuse : à droite, une cellule hépatique en mitose.

2. Ictérique.

Les deux cas étudiés (obs. 6, 7) montrent des lésions identiques à celles décrites précédemment : même infiltration des espaces portes, absence des zones de nécrose. Il existe des thrombi biliaires dans la région centrolobulaire. (Ils se voient d'ailleurs dans les formes anictériques mais en quantité moins importante.)

b) Après un mois d'évolution.

Les ponctions pratiquées après cette date indiquent une persistance de l'hyperplasie kupfférienne, de l'infiltration des capillaires et des espaces portes. Par contre, si les nodules inflammatoires sont encore importants un mois après à la deuxième P. B. (obs. 3), ils sont en régression un mois et demi après le début de l'affection (obs. 4, 5) mais restent encore visibles trois mois plus tard (obs. 6).

IV. — ASPECT HISTOLOGIQUE DANS LES ADÉNOLYMPHOIDITES

Nos quatre observations offrent un tableau clinique de M. I. mais la réaction de Paul Bunnell Davidsohn est constamment négative (sérologie répétée pendant cinq semaines consécutives). L'histologie, pratiquée huit fois à différentes périodes de la maladie, nous montre des lésions, semblables à celles habituellement observées au cours de la M. I. : infiltration dense des espaces portes par des éléments histiolympomonocytaires, nodules inflammatoires intralobulaires, importante hyperplasie kupfférienne, sans lésions parenchymateuses appréciables.

L'évolution de ces lésions a été suivie dans l'observation 3, grâce à trois ponctions effectuées au troisième, vingt et unième, quatre-vingtième jour après le début de l'affection. On remarque la diminution de l'atteinte mésenchymateuse, mais également la persistance, encore à la dernière exploration, des infiltrats cellulaires, quoique moins denses, le parenchyme restant sensiblement normal.

V. — ASPECT HISTOLOGIQUE DANS LES FIÈVRES ÉRUPTIVES

Chez un sujet présentant une éruption de type rubéoliforme, sans signe de Koplick ni signe de Meyer, des adénopathies cervicales, rétromastoïdiennes et épitrochléennes, une légère hépatosplénomégalie, une formule sanguine avec : 29 polynucléaires, 71 mononucléaires (27 lympho., 13 mono., 31 cellules à protoplasme hyperbasophile ou de type plasmocytaire) pour 7.200 globules blancs, un PBD négatif à deux reprises, nous avons posé le diagnostic de rubéole (obs. Adén. 4). Une P. B. du foie pratiquée nous montra des lésions identiques à celles habituellement rencontrées dans la M. I. Ces constatations nous firent penser un instant que la rubéole pouvait s'accompagner de lésions hépatiques, consistant en hyperplasie kupfférienne et infiltration inflammatoire des espaces portes et des capillaires.

Cependant, nous n'avions pas trouvé mention de faits analogues dans la littérature. Par la suite, les P. B. hépatiques effectuées dans 19 cas de fièvres éruptives (rougeole et rubéole) ne nous ont jamais montré la moindre modification histologique hépatique.

Il nous paraît donc plus logique de considérer ce malade comme une adénolymphoïdite voisine de la M. I., semblable à celle étudiée dans le précédent chapitre, accompagnée d'une éruption rubéoliforme.

La rougeole et la rubéole ne paraissent pas s'accompagner de lésions hépatiques mésenchymateuses et parenchymateuses.

En résumé, les P. B. hépatiques pratiquées dans le cas d'H. I. nous ont montré les lésions suivantes :

— au début de l'affection, une infiltration des espaces portes, et, à moindre degré, des sinusoides par des éléments mononucléés de type histiomonocytaire et lymphocytaire, tandis que le parenchyme est le siège d'îlots de nécrose à localisation élective centrolobulaire.

— après quelques semaines d'évolution, une infiltration inflammatoire moins prononcée mais persistante et une disparition des foyers de nécrose.

En ce qui concerne la **M. I.**, nous avons trouvé :

— au début, une infiltration très intense des espaces portes et des capillaires par des éléments comparables à ceux rencontrés dans l'**H. I.**, avec formation de nodules inflammatoires intra-lobulaires, sans localisation élective, alors que le parenchyme est en général normal.

— après quelques semaines d'évolution, la persistance de cette inflammation qui subsiste encore, mais est en voie de régression, trois mois plus tard.

Au cours des **adénolymphoïdites**, d'allure clinique voisine de la **M. I.** mais avec réaction de PBD négative, nous avons constaté des lésions superposables à celles de la **M. I.** Ces adénolymphoïdites peuvent s'accompagner d'éruptions morbilliforme ou rubéoliforme.

Enfin, nous n'avons jamais trouvé de lésions hépatiques dans la **rougeole** ou la **rubéole**.

Les différents traitements utilisés durant ces affections : pénicilline, auréomycine, chloromycétine, terramycine ou plus simplement extraits hépatiques, méthionine, ne nous ont pas paru influencer l'évolution des lésions histologiques.

Certains auteurs (Colbert et Coll., 37) pensent que le traitement à l'auréomycine prolonge la positivité des réactions sérologiques. Les quelques sujets traités dans nos observations n'ont jamais présenté de telles modifications.

CHAPITRE V

RAPPORTS ENTRE LA SÉROLOGIE ET L'HISTO-PATHOLOGIE

Popper (107) par une étude sur 85 malades, Franklin (65), Kunkel (83), Dieryck, Albot (48) estiment nécessaire l'association inséparable de l'histologie fine et des méthodes biologiques ; aussi, un prélèvement de sang étant toujours effectué le même jour ou un jour voisin de la P. B. nous avons essayé de confronter les constatations histo-pathologiques et les résultats donnés par les quatre réactions de flocculation dites « hépatiques ».

Comme nous l'avons vu au chapitre III, le **TRC** s'est montré constamment positif dans les hépatites épidémiques, rarement négatif au cours des hépatites sporadiques et de la M. I., positif dans le seul cas d'adénolymphoïdite aiguë étudié. Or, la lésion commune à toutes ces hépatites est l'infiltration inflammatoire des espaces portes et des capillaires, l'hyperplasie kupfférienne plus ou moins prononcée mais constante. Par contre, nos investigations portant sur les fièvres éruptives ont toujours montré une sérologie négative et un foie histologiquement normal.

Des P. B. pratiquées surtout à la période de défervescence de l'H. I., ou au décours de la M. I. nous ont montré uniquement une réaction mésenchymateuse inflammatoire et proliférative, alors que le TRC était toujours positif.

Nous sommes ainsi amenés, à la suite d'Albot (2) de faire de cette réaction un test de « l'hépatite mésenchymateuse », test d'hépatite à proprement parler, par opposition aux tests « d'hépatose », c'est-à-dire des lésions de la cellule hépatique elle-même (Roessle, 108).

Il nous a été donné de confirmer ceci par des confrontations histo-biologiques faites au cours de l'hépatomégalie avec stéatose, et des cirrhoses (12).

Par suite de l'évolution sensiblement parallèle à celle du test au rouge colloïdal, le **test de Hanger** paraît traduire l'hépatite mésenchymateuse. Des résultats paradoxaux — d'ailleurs retrouvés dans d'autres affections (15) — probablement dus à la préparation des antigènes, et la sensibilité souvent exagérée de cette réaction, la font considérer comme un moins bon test que le TRC.

Le test de Mac Lagan, dont l'évolution est également voisine de celle du TRC, et qui s'accompagne pratiquement toujours lorsqu'il est positif, d'un TRC positif, paraît donc refléter l'état du mésenchyme hépatique (et du système réticulo-endothélial en général).

Moins sensible, par contre, que le TRC, nous avons pu observer plusieurs fois, notamment dans la M. I., celui-ci positif accompagné d'un test de Mac Lagan négatif.

Enfin, **le test de Gros**, positif au début de l'H. I., mais rarement au cours de la M. I., semble plutôt correspondre aux lésions parenchymateuses.

Positif au stade précoce de l'H. I., où il existe des îlots de nécrose, il se négative rapidement, en même temps que l'on constate, à l'examen histologique, la réparation des cellules hépatiques.

Dans la M. I., au contraire, où les lésions parenchymateuses sont minimales ou nulles, ce test n'est que rarement positif.

Ainsi, TRC, tests de Mac Lagan et de Hanger apparaissent comme des tests mésenchymateux (tests « d'hépatite »). Le test de Hanger est le plus sensible, mais il semble insuffisamment spécifique. Le test de Mac Lagan, s'il est spécifique, montre un défaut de sensibilité. Le TRC, par sa sensibilité et sa spécificité, est donc le plus satisfaisant.

Par opposition à ces trois réactions, le test de Gros semble devoir être considéré comme un test parenchymateux.

CHAPITRE VI

VALEUR RESPECTIVE DES DEUX MÉTHODES DE DIAGNOSTIC UTILISÉES

Classiquement, l'ictère par « hépatite » (hépatite étant entendue ici dans son sens le plus large : lésion du foie) s'accompagne de réactions de floculation positives, tandis que l'ictère par obstruction présente des réactions négatives.

Ce résultat serait dû, pour certains, à la présence ou non de ces lésions hépatiques, et pour d'autres, à l'existence d'un facteur possédant la propriété de rendre le sérum résistant aux réactions de floculation et traduisant l'augmentation de la résistance à l'action floculante de la γ globuline (Ducci, 53). Cependant, on tend actuellement à accorder moins de valeur à cette différence et on rapporte notamment des cas assez nombreux d'H. I. (ictère par hépatite) avec réactions sérologiques négatives.

Dans nos observations, nous avons été frappés par la constance de positivité de ces tests au cours de l'hépatite épidémique, alors que dans l'hépatite sporadique, si la majorité des cas s'est accompagnée de réactions positives, quelques-uns, assez rares, ont présenté une réaction négative. Cette positivité des tests, au cours de l'H. I., nous a paru même plus constante que la positivité des épreuves biologiques classiques (galactosurie et hippuricurie provoquées, rapport sérum albumine/sérum globuline...). Pour cette raison, les réactions sérologiques semblent avoir au moins autant de valeur que ces tests, pour le diagnostic différentiel d'H. I. et d'ictère par rétention.

La positivité habituelle des tests (en particulier le TRC) que nous avons constatée au cours de la M. I. nous amène à penser que si, au cours d'une affection fébrile, on trouve une sérologie hépatique positive, on doit être orienté vers une hépatite anictérique, une M. I., ou une adénolymphoïdite aiguë.

La sérologie peut difficilement permettre le diagnostic différentiel — étant généralement positive — dans ce dernier cas, néanmoins, si les tests mésenchymateux et le test de Gros sont positifs, on pensera plus volontiers à l'H. I., tandis que si seuls les tests mésenchymateux sont positifs, on sera plutôt orienté vers la M. I. (intérêt chez les enfants où l'on connaît la fréquence des formes anictériques d'H. I.) (Capps et Coll., 25).

En résumé, la sérologie semble présenter une valeur plus grande que les autres tests d'exploration biologique, mais sans atteindre celle offerte par la P. B.

Dans les cas typiques d'H. I. et de M. I., le tableau clinique et les examens biologiques permettent en général de poser facilement le diagnostic sans avoir recours à la P. B.

Par contre, celle-ci prend toute sa valeur et devient utile dans les formes atypiques d'H. I. (hépatite anictérique) et de M. I. (forme ictérique ou anictérique dans lesquelles manque un élément du tableau) (13).

La ponction doit être précoce, car après deux ou trois semaines d'évolution, l'aspect histologique tend à s'uniformiser :

— les lésions parenchymateuses, représentées surtout par les foyers de nécrose à localisation élective centrolobulaire, caractéristiques de l'H. I., régressent presque totalement.

— les lésions mésenchymateuses très denses, au début de la M. I., diminuent d'intensité par la suite, et rejoignent ainsi celles de l'H. I.

Très souvent cependant, un examen attentif à cette période permet de retrouver de petites cicatrices fibreuses dans les zones centrolobulaires conduisant au diagnostic d'H. I., ou une infiltration inflammatoire encore très marquée sous forme de nodules, en faveur d'une M. I.

Enfin, la P. B. permet notamment, de rapprocher de la M. I., les adénolymphoïdites accompagnées ou non d'éruption avec réaction de PBD négative, les lésions observées (dans nos quatre observations) étant identiques à celles trouvées dans les formes classiques de M. I. (14).

Ainsi, la P. B. apparaît-elle comme un procédé de diagnostic différentiel de valeur réelle entre H. I. et M. I., surtout dans les formes atypiques ou devant des épreuves biologiques à résultats paradoxaux ou inconstants (115).

CONCLUSIONS

I. — Actuellement, on ne peut utiliser pour le diagnostic des hépatites à virus les méthodes biologiques spécifiques car aucune n'est d'emploi pratique.

Il doit donc être établi, d'après les anamnestiques, les données cliniques, l'hématologie, la recherche de certaines perturbations humorales dont les réactions sérologiques dites hépatiques, enfin, les lésions histo-pathologiques. Ces deux derniers procédés paraissant être les plus pratiques et les plus fidèles, nous avons tenté d'apprécier leur valeur et leurs rapports, au cours des hépatites épidémiques, de la mononucléose infectieuse, et de certaines maladies paraissant dues à des virus et voisines des précédentes, en raison des difficultés rencontrées parfois pour leur identification.

II. — Ayant mis en œuvre les réactions sérologiques communes de Mac Lagan, Gros, Hanger et celle plus récemment proposées Maizels-Ducci au rouge colloïdal, nous avons constaté que celles-ci sont constamment trouvées positives dans le cas d'hépatite épidémique, et très généralement dans l'hépatite sporadique. Alors que les tests de Gros et de Hanger nous ont paru moins fidèles, le test au rouge colloïdal est celui dont la positivité est la plus persistante, survivant même aux lésions histo-pathologiques.

Dans la mononucléose infectieuse typique, ces réactions hépatiques sont très généralement positives mais assez souvent dissociées et le test de Maizels-Ducci est encore ici le plus fidèle et le plus persistant.

La même constatation a été faite dans les affections mal classées mais voisines des précédentes.

Par contre, les réactions sérologiques sont constamment négatives dans les maladies éruptives : rougeole, rubéole.

III. — Les données fournies par l'examen histo-pathologique du fragment recueilli à la ponction-biopsie du foie, nous paraissent de grande valeur et elles permettent, à un histologiste compétent,

d'affirmer avec un faible pourcentage d'erreur, l'existence de l'hépatite infectieuse à virus, sur la constatation d'infiltrats de constitution et de localisation particulières et sur les foyers de nécrose du parenchyme.

Les lésions nous paraissent distinctes de celles observées dans la mononucléose infectieuse typique dans laquelle on observe en particulier une atteinte moins marquée du parenchyme hépatique et une intensité plus grande de la réaction mésenchymateuse et des infiltrats inflammatoires qui peuvent former de véritables nodules.

IV. — Par ailleurs, cette étude histo-pathologique permet dans la plupart des cas de rapporter à l'une ou l'autre des étiologies formulées, les hépatites s'accompagnant de réactions ganglionnaires et difficiles à classer, en même temps qu'elles donnent la possibilité d'écarter l'intervention de virus doués d'un certain lymphotropisme, tels que ceux de la rougeole et de la rubéole, qui semblent ne jamais provoquer de lésions hépatiques.

V. — De la confrontation des résultats, réactions sérologiques d'une part, et examens histo-pathologiques d'autre part, il ressort que les premiers paraissent être en rapport plus avec les réactions mésenchymateuses qu'avec les altérations de la cellule hépatique.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
R. SOHIER.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 24 Octobre 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBOT (G.), TRICARD, Mlle DONTZOFF. — Rapports entre le syndrome biologique et l'aspect histologique de la période critique de l'ictère catarrhal. Sem. Hôp. Paris, 1948, **24**, n° 40, 1287-1292.
2. ALBOT (G.), CORTEVILLE (M.). — La réaction de floculation au rouge colloïdal, test de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose. Sem. Hôp. Paris, 1952, **28**, n° 47.
3. ALBOT (G.), DUPUY (R.), SCHLUMBERGER (C.-S.). — Un instantané hépatique simple, capable de refléter l'état fonctionnel du foie dans ses atteintes parenchymateuses diffuses. Sem. Hôp. Paris, 1950, **26**, n° 46, 2222-2242.
4. ALBOT (G.) et THIEBAUT (F.). — Les ictères infectieux et toxiques. Hépatites avec ictère. Encyclop. Méd. Chir. Foie, 1944, 7015 A-2°, Ed. 3, 1-4.
5. ALBOT (G.). — Le syndrome anatomo-clinique des hépatites parenchymateuses diffuses. Ann. Anat. Path., 1936, **13**, n° 7, 920-933.
6. ALLEN (F.-A.) and KELLNER (A.). — An autopsy report in Infectious Mononucleosis. Amer. Journ. of Pathol., 1947, **23**, 1, 463-477.
7. AXENGELD (H.) und BRASS (K.). — Klinische und biopsische untersuchungen uber den sogenannten icterus catarrhalis. Frankfurt Ztschr. f. Pathol., 1942, **57**, 147.
8. BANG (J.) and WANSCHER (O.). — The histopathology of the liver in infectious mononucleosis complicated by jaundice investigated by aspiration biopsy. Acta Medica Scandinav., 1945, **120**, 437-446.
9. BARBIER. — Nouveaux tests de l'insuffisance hépatique. 1^{er} Congrès de Biologie clinique, 1948. Edit. Expansion Scientifique française.
10. BAUMEL (J.), SERRE (H.). — Moyens pratiques d'exploration du foie au cours des ictères chroniques par hépatite. Arch. des mal. de l'appareil digest., 1948, **37**, 54-61.

11. Van BEEK and HAEX (A. J. Ch.). — Aspiration biopsy of the liver in mononucleosis infectiosa and in Besnier-Boeck-Schaumann' disease. *Acta Medica Scand.*, 1943, **113**, 124-134.
12. BENAZET (F.), SOHIER (R.), FONTANGES (R.). — La réaction au rouge colloïdal au cours des maladies hépatiques ou à retentissement hépatique. (Confrontation histo-biologique à propos de 151 ponctions-biopsies du foie.) *Revue lyonnaise de Médecine* (à paraître).
13. — Considérations histologiques sur deux hépatites voisines : l'hépatite infectieuse et la mononucléose infectieuse (à propos de 37 observations étudiées par ponction-biopsie du foie). *Annales de Médecine*, 1953, **54**, n° 6, 457-482.
14. — Intérêt de la ponction-biopsie du foie pour le diagnostic des formes atypiques d'hépatite infectieuse et de mononucléose infectieuse. *Presse Médicale* (à paraître).
15. — Comparaison de la réaction au rouge colloïdal avec les autres tests de floculation dits « d'insuffisance hépatique ». *Revue lyonnaise de Médecine* (à paraître).
16. BENDER (Ch. E.), SATTLE. — Diagnosis of infectious mononucleosis. *The Journ. of the Amer. Med. Association*, 1952, **149**, 7-9.
17. BERGSTRAND (H.). — Über die akute gelbe Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens in Schweden in Jahre, 1927. *Acta Med. Scand.*, 1930, supplément **34**, 331-338.
18. BERK (J.-E.), SHAY (H.), RITTER (J.-A.), SIPLET (H.). — Infectious mononucleosis and infectious hepatitis. Studies bearing on certain resemblances and differences. *Gastro-Enterology*, 1948, **11**, n° 5, 658-671.
19. BERTRAND (L.). — Le foie de la mononucléose infectieuse. Etude histologique par ponction-biopsie (à propos de 5 cas sans ictère). *La Presse Médicale*, 1949, **81**, 1218-1220.
20. BICKEL (G.). — Cirrhose atrophique du foie et mononucléose infectieuse. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1948, **64**, 923-927.
21. BODANSKY (A.). — Notes on the determination of serum inorganic phosphate and serum phosphatase activity. *J. Biol. Chem.*, 1937, **120**, 167-175.
22. BROWN (J.-W.), SIMS (J.-L.), WHITE (E.) and CLIFFORD (J.-E.). — Liver function during infectious mononucleosis. *Am. Journ. Med.*, 1948, **6**, 321-328.
23. CACHERA (R.), CAROLI (K.) et BOLGERT (M.). — In *Maladies du foie, des voies biliaires, du pancréas*. Edit. Flammarion, Paris, 1952.

24. CACHIN (M.). — Les manifestations hépatiques de la mononucléose infectieuse. Sem. Hôp. Paris, 1949, **25**, n° 20, 861-865.
25. CAPPS (R.-B.) and STOKES (J.). — Epidemiology of infectious hepatitis and problems of prevention and control. The Journ. of the Amer. Med. Association, 1952, **149**, 557-561.
26. CARTER (A.-B.) and MAC LAGAN (N.-F.). — Some observations on liver function tests in diseases not primarily hepatic. Brit. Med. Journ., 1946, **2**, 80-83.
27. CAROLI (J.), PÁRAF (A.), ETEVE (J.). — Etude histo-pathologique de la rétention biliaire. Sem. Hôp. Paris, 1950, **26**, 2 mars, 743-748.
28. CAZAL (P.). — La ponction-biopsie du foie et son utilité. Ann. de Biol. clin., 1951, **9**, n° 5-6, 249-271.
29. — La ponction-biopsie du foie. Revue du Foie, 1949, **8**, n° 2, 1-193.
30. — La ponction-biopsie du foie en pathologie sanguine. Le Sang, 1948, **19**, 664-675.
31. CAZAL (P.) et IZARN (P.). — Relation entre la prothrombinémie et les altérations histologiques hépatiques étudiées par ponction-biopsie. Sem. Hôp. Paris, 1949, **25**, n° 94, 3935-3940.
32. CHARBONNIER (A.), BAESSENS (J.) et CAROLI (J.). — L'apport de l'électrophorèse des protides sériques dans le diagnostic différentiel des ictères. Ann. de Biol. clin., 1953, **5**, 303-312.
33. CHAPTAL (J.), CAZAL (P.) et Coll. — Réticulites diffuses infectieuses d'origine virale : nouveaux aspects de la pathologie réticulo-histiocytaire (18 cas observés chez le nourrisson et chez l'enfant). Soc. Péd. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 8 mars 1953.
34. CHRISTIAN (E.-R.). — Ponction-biopsie. The Amer. Journ. of Medicine, 1952, **13**, n° 6, 689-703.
35. COCKAYNE (E.-A.). — Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. Quart. J. Med., 1912, **6**, 1-28.
36. COHN (C.) and LIDMAN (B.-I.). — Hepatitis without jaundice in infectious mononucleosis. J. Clin. Invest., 1946, **25**, 145-151.
37. COLBERT (J.-W.), LUITGARDS BUNGARDS and KNOWLTON (M.). — Aureomycin, Chloromycetin, Terramycin, in the treatment of acute viral hepatitis. Proceedings of the society for experimental biology and medicine, 1952, **79**, n° 3, 339-343.
38. CUSTER (R.-P.) and SMITH (E.-B.). — The pathology of infectious mononucleosis Blood, 1948, **3**, 830-857.

39. DAVIS (J.-S.) and MAC FEE (W.), WRIGHT (M.) and ALLYN (R.). — Rupture of the spleen in infectious mononucleosis. *The Lancet*, 1945, **249**, 72-73.
40. DAMODARAN (K.). — The liver in infective hepatitis. *Brit. Med. Journ.*, 1948, **1**, 1079-1082.
41. — Infective hepatitis and portal cirrhosis. *Brit. Med. Journ.*, 1949, **1**, 1032-1035.
42. DAMODARAN (K.) and HARTFALL. — 450 cases of infective hepatitis. *Brit. Med. Journ.*, 1944, **2**, 587-590.
43. DE MARSH (Q.-B.) and ALT (H.-L.). — Hepatitis without jaundice in infectious mononucleosis. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, **32**, 320-321.
44. DESCHAMPS (S.-H.), ASTEER. — Biopsie à l'aiguille du foie. *The Amer. Journ. of Medicine*, 1952, **13**, n° 6, 674-688.
45. DESPLATS (H.). — Notes sur un cas de fièvre ganglionnaire ou d'adénite aiguë terminé par la mort. *J. des Sc. Méd. de Lille*, 1894, **17**, 73-78.
46. DE VITA (P.) et DU BENEDETTO (M.). — Observations et recherches sur l'hépatite épidémique. *La Reforma medica*, 1947, **61**, n° 31-32, 387-391.
47. DIBLE (J.-H.), MAC MICHAEL (J.) and SHERLOCK (S.-P.-V.). — Morphologic changes characteristic of infectious hepatitis. *The Lancet*, 1943, **2**, 402-408.
48. DIERYCK (J.), ALBOT (G.). — Exploration du foie et méthodes histologiques. *Arch. mal. app. digest.*, 1948, **37**, 87-88.
49. DRAKE (M.-E.), KITTS (A.-W.) and Coll. — Studies on the agent of infectious hepatitis. *J. of Exp. Medicine*, 1950, **92**, 283-297.
50. DUCCI (H.). — La reaccion del rojo coloidal y la adaptacion al colorimetro fotoelectrico de la reaccion de enturbiamiento al timol de Mac Lagan. *Rev. med. de Chile*, 1946, **74**, 773.
51. — The colloidal red test for the study of hepatic dysfunction. *J. Lab. and Clin. med.*, 1947, **32**, 1273-1274.
52. — Clinical experience with the colloidal red test. *Gastroenter.*, 1950, **14**, 24-28.
53. — The flocculation tests in the differential diagnosis of jaundice. *Gastroenter.*, 1950, **15**, n° 4, 628.
54. EATON (M.-D.), MURPHY (W.-D.) and HANFORD (V.-L.). — Heterogeneous antibodies in acute hepatitis. *J. Exp. Med.*, 1944, **79**, 539-557.

55. EHRSTROM (R.). — Icterus catarrhalis akute gelbe Leberatrophic und chronische hepatitis als Aeusserungen derselben Krankheit, hepatitis epidemica. Acta Med. Scand., 1927, **65**, 573.
56. EPPINGER (H.). — In Kraus und Brugsch. Spez. Path. und Ther. inn. Krankheit. Berlin, Vienne. (Urban und Schwarzenberg), 1918, **6**, 2, 97.
57. ERNST (R.-G.) and DOTTI (L.-B.). — An evaluation of the thymol turbidity test. Am. J. M. Sc., 1948, **216**, 316-329.
58. EVANS (A.-S.). — Liver involvement in infectious mononucleosis to man. J. Clin. Investig., 1948, **27**, n° 1, 106-110.
59. — Further experimental attempts to transmit infectious mononucleosis to man. J. Clin. Investig., 1950, **29**, 508-512.
60. FAURE (L.) et GRENIER de CARDENAL (J.-L.). — Mononucléose infectieuse à forme d'hépatite ictérique pure. Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux. Séance du 20 février 1953.
61. FAUVERT (R.) et HARTMANN (L.). — Etude biologique et clinique de la réaction de Mac Lagan. Bull. de l'Association d'Etudes Physio-Pathologiques du foie. 1950, Bulletin n° 13, 3-70.
62. FIESCHI (A.) and CURTI (P.-C.). — Gastroenterologie, 1948, **74**, 1.
63. FIESSINGER (N.), CHIRAY (M.) et ROUX. — La ponction-biopsie du foie. Presse Médicale, 1941, **63**, 785-788.
64. FISHER (J.-H.). — Visceral lesions of acute infectious mononucleosis: a report of 2 cases with fatal spontaneous rupture of the spleen. Am. J. Path., 1946, **42**, 651.
- 64 bis. FLINDT (N.). — Bemaerkninger med Hensyn til saakaldte kataralske ikterus's aetiologi og genese. Biblioth. f. Laeger Kjobenh., 1890, **7**, 420-452.
65. FRANKLIN (M.), POPPER (H.), STEIGMANN (F.), KOZOLL (D.-D.). — Relation between structural and fonctionnel alterations of the liver. Journ. Lab. Clin. Med., 1948, **33**, 435-447.
66. GALL (E.-A.). — Serum phosphatase and other tests of liver function in infectious mononucleosis. Amer. Journ. Clin. Path., 1947, **17**, 529-533.
67. GIRARD (M.), PLAUCHU (M.), FRAISSE (H.), CHABANON (R.). — Valeur diagnostique de la ponction-biopsie du foie. Arch. Mal. Appar. digest., 1950, **39**, 141-145.
68. GLOYNE (H.-F.). — Infectious mononucleosis. Report of an usual case with hepatitis studied by serial liver biopsies and complicated by hemolytic anemia. Am. Pract., 1949, **3**, 628-632.

69. HAVENS (W.-P.) and MARCK (R.-E.). — A comparison of the cephalin cholesterol flocculation and the thymol turbidity tests in patients with experimentally induced infectious hepatitis. *J. Clin. Investig.*, 1946, **25**, 816-821.
- 69 bis. HAVENS (W.-P.), EICHMAN (H.-L.). — Collodion particle agglutination with acute phase serums and immune globulin in viral hepatitis. *J. Immun.*, 1950, **64**, 349-356.
- 69 ter. HAVENS (W.-P.), LLOYD (H.), MELNICK (J.-L.). — Complement fixation with fecal antigens in viral hepatitis. *J. inf. Disease*, 1949, **85**, 139-145.
70. RAFSKY (H.-A.), WEIGARTEN. — Electrophoretic studies in liver disease. *Gastroenter.*, 1950, **14**, 29-39.
71. HOFFBAUER (F.-W.). — Needle biopsy of the liver. *J. A. M. A.*, 1947, **134**, 666-670.
72. HULT (H.). — Deux cas d'hépatite épidémique avec ponction-biopsie du foie au deuxième et cinquième jour de la maladie. *Act. Med. Scand.*, 1949, supplément **234**, 172-173.
73. JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Aspect histologique de l'ictère de la streptomycothérapie. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **27**, n° 12, 510-514.
74. JORDAN (W.-S.) and ALBRIGHT (R.-W.). — Liver function tests in infectious mononucleosis. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1950, **35**, 688-698.
75. JUSTIN-BEZANÇON (L.), LAMOTTE-BARRILLON (S.) et BARBIER (P.). — Essais de confrontations cliniques, biologiques et histologiques dans quelques maladies du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **26**, n° 41, 1941-1958.
76. KALK (H.) und BUCHNER (F.). — *Klin. Wchnschr.*, 1947, **24**, 874.
77. KILHAM (L.) and STEIGMAN (A.-J.). — Infectious mononucleosis. *The Lancet*, 1942, **2**, 452-454.
78. KLEMPERER (P.), KILLIAN (J.-A.) and HEYD (C.-G.). — The pathology of "icterus catarrhalis". *J. Pathol. a Lab. Med.*, 1926, **2**, 631-652.
79. KLIGHER (I.-J.), BTESH (D.-S.) and KOCH (W.). — Observation on two epidemics of infective hepatitis in Palestine among recent immigrants. *J. Infect. Disease*, 1944, **74**, 234-246.
80. KRARUP (Niels B.) and ROHOLM (K.). — Development of cirrhosis of the liver after acute hepatitis elucidated by ponction biopsy. *Acta Med. Scand.*, 1941, **108**, 306-331.

81. KRARUP (N.-B.). — Examen histologique du glycogène hépatique, en particulier dans l'hépatite épidémique. *Acta Path. Microb. Scand.*, 1939, **16**, 443-447.
82. KUNKEL (H.-G.) and HOAGLAND. — Observation on a family epidemic of infectious hepatitis. *New Engl. Journ. Med.*, 1947, **236**, 891.
83. SHEILA (P.-V.), SHERLOCK. — Biochemical investigations in liver disease. Some correlations with hepatic histology. *Journ. Path. and Bact.*, 1946, **58**, 523-544.
84. LEIBOTWITZ (S.) and BRODY (H.). — Cirrhosis of the liver following infectious mononucleosis. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 675-685.
85. LEIBOWITZ (S.). — Infectious mononucleosis. *Modern medical Monographs*. Grune & Stratton, Edit., New York, 1953.
86. LEPINE (P.) et SOHIER (R.). — Méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. Masson, édit., Paris, 1953 (à paraître).
87. LENÈGRE (J.), ALBOT (G.), DUPUY. — Ictère catarrhal prolongé guéri à la suite d'une cholécystostomie. Données de la biopsie hépatique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, **55**, 455-465.
88. LINSTEDT (F.). — Beitrag zur Kenntnis des ikterus catarrhalis mit besondere Rücksicht auf die Inkubationszeit dessen epidemischen formen. *Nord. Med. ark.*, 1919, **2**, 583.
89. LITWINS (J.) and LEIBOWITZ (S.). — Abnormal lymphocytes ("virocytes") in virus diseases other than infectious mononucleosis. *Acta haematologica*, 1951, **5**, 223-231.
90. LOISY (Cl.). — La stéatose alcoolique du foie. Etude histo-clinique et nosologique. Thèse, Lyon, 1951.
91. LUCATELLO. — Sulla puntiera del fegato a scopo diagnostico in Lavori del congresso di medicina interna. Rome, 1895, p. 327.
92. LUCKE (B.). — The pathology of fatal epidemic hepatitis (125 cases). *Am. J. Path.*, 1944, **20**, 471-594.
93. — The structure of the liver after recovery from epidemic hepatitis. *Am. J. Path.*, 1944, **20**, 595-619.
94. LUCKE (B.) and MALLORY (T.-B.). — The fulminant form of epidemic hepatitis. *Am. J. Path.*, 1946, **22**, 867-921.
- 94 bis. MAC FARLAN. — The epidemiology of infective hepatitis in some units of the British Army in Sicily and Great Britain, 1943-1944. *Quart. J. Med.*, 1945, **14**, 125-146.
95. MAIZELS (M.). — Empirical tests of liver function. *The Lancet*, 1946, **2**, 401, 451-454.

96. MALLORY (T.-B.). — The pathology of epidemic hepatitis. J. A. M. A., 1947, **134**, 655-662.
97. MARTIN (J.-F.), MALLET-GUY (P.), FEROLDI (J.), EICHOLZ (L.). — Contribution à l'étude histo-pathologique des ictères par hépatite. Première partie : J. Méd. de Lyon, 1951, **32**, 747, 139-153.
98. — Deuxième partie : J. Méd. de Lyon, 1952, **33**, 20 février, 149-185.
99. NEEFÉ (J.-R.). — Viral hepatitis: problems and progress. Ann. Int. Med., 1949, **31**, 857-870.
100. NEEFÉ (J.-R.), GAMBESCIA (J.-M.), GARDNER (H.-T.) and KNOWLTON. — Comparison of the thymol, cephalin, cholesterol, flocculation and colloidal red tests in acute viral hepatitis. Am. J. Med., 1950, **8**, 600-610.
- 100 bis. NORMANN (M.). — Med. Klinik., 1925, **26**, 1746.
101. O. M. S. — Comité d'experts de l'hépatite. Série des rapports techniques, n° 62, mars 1953, 1-29.
102. OPPENHEIM (E.), BURGER (M.), FROST (E.). — The colloidal red test as an index of liver dysfunction. J. Lab. Clin. Med., 1949, **34**, 662.
103. ORRAHOOD (M.-D.) and OLSWALD. — Correlation of liver function tests with particular reference to the colloidal red test. The Am. J. of the Med. Sciences, 1952, **5**, 224, 514-518.
104. PELISSIER (A.) et LUMARET (R.). — Isolement d'un ultra-virus dans un foyer d'ictère épidémique sévissant en Oubangui. Bull. Soc. de Path. Exot., 1948, **42**, 52-55.
105. PETERSON (R.-E.). — Hepatic dysfunction in infectious mononucleosis with a review of the literature. J. Lab. and Clin. Med., 1948, **33**, 1258-1270.
106. PLAUCHU (P.), LOISY (C.), GIRARD (M.). — Le diagnostic différentiel entre ictère par hépatite et ictère rétionnel par la ponction-biopsie du foie. Lyon Médical, 1953, **3**, 188, 45-55.
107. POPPER (H.) and FRANKLIN (M.). — Relation between structural and functional alterations of the liver. J. Lab. and Clin. Med., 1947, **32**, 318-320.
- RAFSKY (H.-A.). — (Voir 70.)
108. ROESSELE. — Cité dans Walter (H.) (122).
109. ROHOLM (K.) and IVERSEN (P.). — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. Act. Path. Micro. Scand., 1939, **16**, 427-452.

110. RICKETTS (W.-E.) and STERLING (K.). — Electrophoretic studies of the serum proteins in viral hepatitis. *Gastroenterolog.*, 1949, **13**, 205-211.
111. SCHRUMPF (A.). — Un cas d'ictère « catarrhal » avec biopsie. *Ann. Anat. Path. et Ann. Méd. Chir.*, 1932, **9**, n° 1, 17-22.
112. SHARP (Mary-E.). — Infectious mononucleosis: report of a case with autopsy. *J. Path. and Bact.*, 1950, **62**, 175-187.
- SHEILA (P.-V.). — (Voir 83.)
113. SOHIER (R.), GRÉGOIRE (J.), VIOLETTE. — Réaction au thymol de Mac Lagan au cours du paludisme et de l'amibiase. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1948, **40**, 371-373.
114. SOHIER (R.). — La mononucléose infectieuse (adénolymphoïdite aiguë spécifique). Masson, édit., Paris, 1943.
115. SOHIER (R.), BENAZET (F.), FONTANGES (R.). — Rapport au Congrès de Microbiologie, Rome. Septembre 1953 (à paraître).
116. SOHIER (R.). — Mononucléose infectieuse in *Encyclopédie médico-chirurgicale. Organes hématopoïétiques*. N° 13028. E. M. C., édition, Paris, 1950.
117. SOHIER (R.), LÉPINE (P.) et SAUTTER (V.). — Recherches sur la transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse au singe et à l'homme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1940, **65**, 50-62.
118. STRADE (H.-A.), DOTTI (L.-B.) and ILKA (S.-J.). — A clinical evaluation of a new liver function test the colloidal red test, in comparison with the thymol turbidity test. *Am. J. Med. Sc.*, 1949, 217, 448. *Or. G. Ent.*, 1949, **12**, 934-948.
119. TERRY (R.). — Les risques de la ponction-biopsie du foie. *Brit. Med. J.*, 1952, 24/5, n° 4768, 1102-1106.
120. VIRCHOW. — Ueber das vorkommen und den Nachweiss des heparogenen insondere des katarrhalischen icterus. *Arch. f. Path. Anat.*, 1865, **32**, 117.
121. WADSWORTH (R.-C.), KEIL (P.-G.). — Biopsy of the liver in infectious mononucleosis. *Am. J. Path.*, 1952, **28**, 1003-1016, n° 6.
122. WALTER (H.). — La pratique de l'exploration fonctionnelle du foie. Masson & C^{ie}, édit., Paris, 1953.
123. WALKER (D.-W.). — Some epidemiological aspects of infectious hepatitis in the U. S. Army. *Am. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, 75-82.
124. WALLGREAN. — Erfahrungen über epidemischen icterus. *Acta Paed.*, 1930, suppl. 2, **9**, 1-90.

125. WATSON (C.-J.). — Discussion of symposium on liver disease. *Gastro-Ent.*, 1950, **14**, 1-73.
 126. WECHSLER (H.-F.), ROSENBLUM (A.-H.) and SILLS (C.-T.). — Infectious mononucleosis: report of an epidemic in an Army post, part I. *Ann. Int. Med.*, 1946, **25**, 113.
 127. WEISBROD (F.-G.), SCHIFF (L.), GALL (E.-A.), CLEVELAND (F.-P.), BERMAN (J.-R.). — Needle biopsy of the liver. Experiences in the differential diagnosis of jaundice. *Gastro-Enter.*, 1950, **14**, 56-74.
 128. WELIN (G.). — Needle biopsy and liver function tests in acute hepatitis and cirrhosis of the liver. *Acta Med. Scand.*, 1952, supplément au vol. 143, 1-132.
 129. WESEL. — *Acta Chir. Scand.*, 1924, **58**, 533.
 130. WISING (P.-J.). — A study of infectious mononucleosis from the etiological point of view. *Acta Med. Scand.*, 1942, supplément 133, 1-102.
 131. YI YUNG HSIA (D.). — Hepatic dysfunction in infectious mononucleosis in children. *Am. J. of diseases of children*, 1952, **84**, 174-184.
 132. ZIEGLER (E.-E.). — Infectious mononucleosis. Report of a fatal case with autopsy. *Arc. of pathol.*, 1944, **37**, 196-201.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — Généralités. Rappel des méthodes de diagnostic des hépatites à virus.....	15
I. — Méthodes non spécifiques de pratique courante.....	16
II. — Méthodes d'approximation plus sélectives.....	20
III. — Méthodes spécifiques.....	21
IV. — Conclusion	22
CHAPITRE II. — Les maladies faisant l'objet de cette étude.....	23
A) Hépatite infectieuse.....	23
B) Mononucléose infectieuse.....	36
C) Hépatites mal classées d'étiologie indéterminée mais probablement virale.....	40
D) Fièvres éruptives : Rougeole, Rubéole.....	41
CHAPITRE III. — Réactions sérologiques.....	47
I. — Méthodes utilisées.....	47
II. — Résultats	49
III. — Conclusion.....	53
CHAPITRE IV. — Lésions histologiques constatées par ponction-biopsie du foie faite à différents stades de l'évolution.....	55
I. — La ponction-biopsie du foie.....	56
II. — Aspect histologique de l'hépatite infectieuse à ultra-virus.....	57
III. — Aspects histologiques de l'hépatite dans la mononucléose infectieuse	65
IV. — Aspect histologique dans les adénolymphoïdites.....	69
V. — Aspect histologique dans les fièvres éruptives.....	70

CHAPITRE V. — Rapports entre la sérologie et l'histo-pathologie	73
CHAPITRE VI. — Valeur respective des deux méthodes de diagnostic utilisées	75
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81
